

Q.F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

06-18272

54 TÍTULO "DERIVADOS DE MALONAMIDA QUE BLOQUEAN LA ACTIVIDAD DE LA GAMA-SECRETASA"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 223/18, 223/18, 243/14, 313/14, A61K31/5513, 31/55 A61P 25/28

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTA, D C 23-7-2006

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

Superintendencia y Comercio
 Radicación: 66010272 00000000
 Fecha (9999): 2006-02-23 17:10:12 / Folios: 105
 Trámite: 011 PCT-PAYEN 379 FASE NAL 411 PRESENCIAL
 Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09-04-2006

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.680.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: FLOHR Alexander; GALLEY Guido; JAKOB-ROETNE Roland; KITAS Eric Argirios; PETERS Jens-Uwe y WOSTL Wolfgang.

Dirección: Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach; Katzenbuckelweg 14, 79618 Rheinfelden; Oberer Baselblick 37, 79594 Inzlingen; Eichbergweg 4, CH-4147 Aesch; Winkelmaten 8, D-79639 Grenzach-Wyhlen y Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009700Fecha: 31/08/04Publicación Internacional No. WO 2005/023772 A1Fecha: 17/03/05

⑥

Título (54)**"DERIVADOS DE MALONAMIDA QUE BLOQUEAN LA ACTIVIDAD DE LA GAMA-SECRETASA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 223/18, 223/16, 243/14, 343/14, A61K 31/5513, 31/55

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

09/09/03

(31) Número de Solicitud

03019683.6

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 9.616**Fecha:** 06/02/06

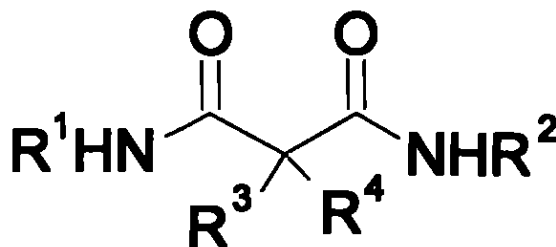
10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



I

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0616572 00000000

Folios: 185

Fecha (IMP): 2006-02-23 17:18:12

Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,616
FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47523507	06/02/2006	9,330,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la prescribe.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Suiza
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
- 3. Actuando en calidad de notario público
- 4. Lleva el sello del mencionado notario

2004/20
17.08.2004
PETER KUSTER
NOTARIO
BASILEA
SUISSE

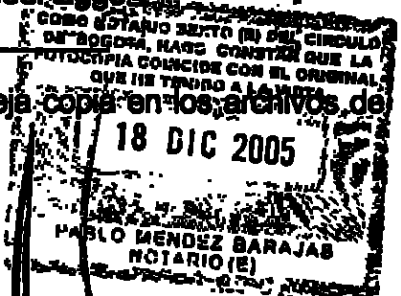
Certificado

- 5. en Basel (Basilea)
- 6. el 18 de agosto 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No 8835/13376
- 9. Sello
- 10. Firma
- Fdo.: firma ilegible
- Ruedi Eggs

18 DIC 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO(E)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribechea T.
Maria Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

358651

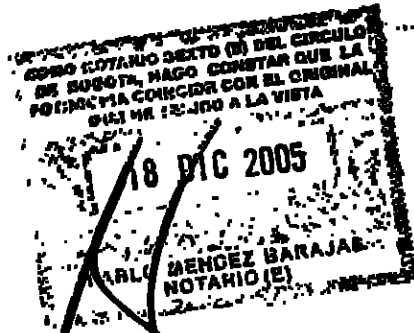
2004 SET -3 P 12:12

Pena Uncochea

us

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



5

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.
una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.H. FFMANN-LA-R CHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to Industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of August 2000.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Sulza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien juró solemnemente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al fin de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 14 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

17-08-2004
2 Fr.
Dr. PETER KUSTER

Allg. ProL - 4 - 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterkirchplatz 12
18 DIC 2005
PAOLO MINIER BARAJAS
F. ARIIO (E)

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Mendez*

3. in his/her function as *Notary*

4. and certified by the seal of the *Basle*

Certified, 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

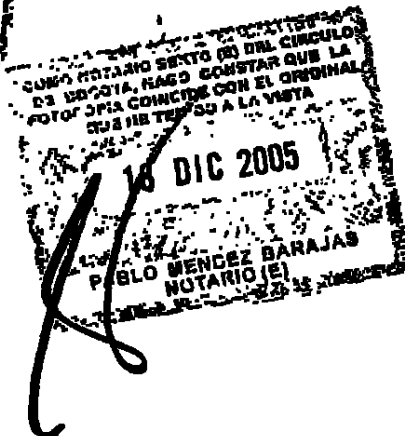
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 2225 / 13 226

9. Seal/Signature:

10. Signature: *P. Mendez*



RETIRAR FOLIO 8 PARA PUBLICAR.
RETIRAR FOLIOS 9 Y 10 PARA TERCEROS.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
República de Cuba, C.R. 1001

7

Expediente No		06018272	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene lista final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009700

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D223/18 C07D223/16 C07D243/14 C07D313/14 A61K31/5513
A61K31/55

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/77086 A (DU PONT PHARM CO) 18 de Octubre de 2001 (2001-10-18) página 73, línea 34, paragrafo 1 – página 74, línea 8 reivindicación 1	1, 19, 20
A	WO 01/90084 A (GUIBLIN ALEXANDER RICHARD; MERCK SHARP & DOHME (GB); OWENS ANDREW PAT) 29 de Noviembre de 2001 (2001-11-29) página 3, paragrafo 1 reivindicación 1	1, 19, 20

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

14 de Diciembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/12/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Fanni, S

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009700

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WG 0177086	A	18-10-2001	AU 5700601 A 23-10-2001
			CA 2404273 A1 18-10-2001
			EP 1238956 A1 12-03-2003
			JP 2004500419 T 03-01-2004
			WO 0177086 A1 18-10-2001
			US 2003025955 A1 28-02-2002
WO 0190084	A	29-11-2001	AU 6043701 A 03-12-2001
			CA 2409998 A1 29-11-2001
			EP 1294702 A1 24-03-2003
			WO 0190084 A1 29-11-2001
			JP 2003554333 T 18-11-2003
			US 2004032572 A1 29-04-2004

Forma PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/18 C07D223/16 C07D243/14 C07D313/14 A61K31/5513
A61K31/55

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

Documentation searched other than minimum 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 and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, 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.
X	WO 01/77086 A (DU PONT PHARM CO) 18 October 2001 (2001-10-18) page 73, line 34, paragraph 1 - page 74, line 8 claim 1	1, 19, 20
A	WO 01/90084 A (GUIBLIN ALEXANDER RICHARD ; MERCK SHARP & DOHME (GB); OWENS ANDREW PAT) 29 November 2001 (2001-11-29) page 3, paragraph 1 claim 1	1, 19, 20

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2004

Date of mailing of the international search report

27/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fanni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009700

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0177086	A	18-10-2001	AU 5700601 A	23-10-2001
			CA 2404273 A1	18-10-2001
			EP 1289966 A1	12-03-2003
			JP 2004500419 T	08-01-2004
			WO 0177086 A1	18-10-2001
			US 2002025955 A1	28-02-2002
WO 0190084	A	29-11-2001	AU 6043701 A	03-12-2001
			CA 2409998 A1	29-11-2001
			EP 1294702 A1	26-03-2003
			WO 0190084 A1	29-11-2001
			JP 2003534333 T	18-11-2003
			US 2004082572 A1	29-04-2004

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023772 A1(51) International Patent Classification: C07D 223/18,
223/16, 243/14, 313/14, A61K 31/5513, 31/55Aesch (CH). PETERS, Jens-Uwe [DE/DE]; Bertlingen
14, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). WOSTL, Wolfgang
[DE/DE]; Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2004/009700

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 31 August 2004 (31.08.2004)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

03019683.6

9 September 2003 (09.09.2003)

EP

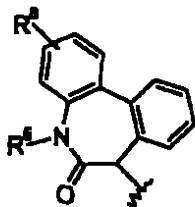
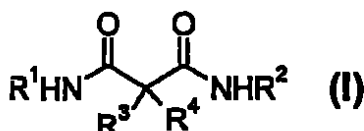
(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.

(72) Inventors; and

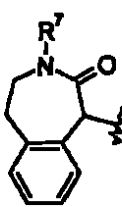
(75) Inventors/Applicants (for US only): FLOHR, Alexan-
der [DE/CH]; St. Galler-Ring 142, CH-4054 Basel (CH).
GALLEY, Guido [DE/DE]; Katzenbuckelweg 14, 79618
Rheinfelden (DE). JAKOB-ROETNE, Roland [DE/DE];
Oberer Baselblick 37, 79594 Inzlingen (DE). KITAS,
Eric, Argirios [AU/CH]; Eichbergweg 4, CH-4147(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,

(Continued on next page)

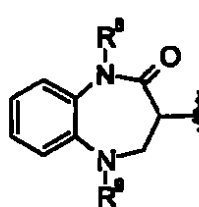
(54) Title: MALONAMIDE DERIVATIVES BLOCKING THE ACTIVITY OF GAMA-SECRETASE



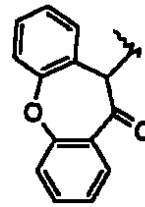
a),



b),



c),



d)

(57) Abstract: The invention relates to malonamide derivatives of formula (I), wherein: R¹ is one of the following groups (Formulae a), b), c), d)); R² is lower alkyl, lower alkynyl, -(CH₂)_n-O-lower alkyl, -(CH₂)_n-S-lower alkyl, -(CH₂)_n-CN, -(CRRⁿ)_n-CF₃, -(CRRⁿ)_n-CHF₂, -(CRRⁿ)_n-CH₂F, -(CH₂)_n-C(O)O-lower alkyl, -(CH₂)_n-halogen, or is -(CH₂)_n-cycloalkyl, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of phenyl, halogen or CF₃; R¹, Rⁿ are independently from n and from each other hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or hydroxy; R³, R⁴ are independently from each other hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, phenyl or halogen; R⁵ is hydrogen, lower alkyl, -(CH₂)_n-CF₃ or -(CH₂)_n-cycloalkyl; R⁶ is hydrogen or halogen; R⁷ is hydrogen or lower alkyl; R⁸ is hydrogen, lower alkyl, lower alkynyl, -(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-cycloalkyl or -(CH₂)_n-phenyl, optionally substituted by halogen; R⁹ is hydrogen, lower alkyl, -C(O)H, -C(O)-lower alkyl, -C(O)-CF₃, -C(O)-CH₂F, -C(O)-CHF₂, -C(O)-cycloalkyl, -C(O)-(CH₂)_n-O-lower alkyl, -C(O)O-(CH₂)_n-cycloalkyl, -C(O)-phenyl, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen or -C(O)O-lower alkyl, or is -S(O)₂-lower alkyl, -S(O)₂-CF₃, -(CH₂)_n-cycloalkyl or is -(CH₂)_n-phenyl, optionally substituted by halogen; n is 0, 1, 2, 3 or 4; and to pharmaceutically suitable acid addition salts, optically pure enantiomers, racemates or diastereomeric mixture thereof. These compounds may be used for the treatment of Alzheimer's disease.

76

SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Published:

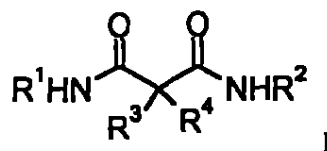
— with international search report

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

r

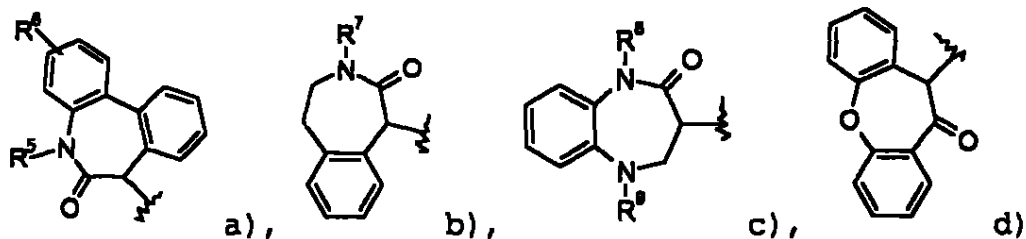
Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R¹ es uno de los grupos siguientes



R² es alquilo inferior, alquinilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-al-}$
 quilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-alquilo inferior}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$,
 10 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$
 $\text{C(O)O-alquilo inferior}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-halógeno}$, o es $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$
 cicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o varios
 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo,
 halógeno y CF_3 ;

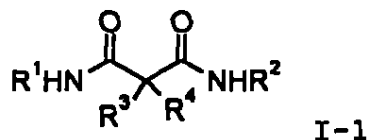
15 R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí
 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haló-
 geno o hidroxí;

R³, R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
 inferior, alcoxi inferior, fenilo o halógeno;

20 R' es hidrógeno, alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$
 cicloalquilo;

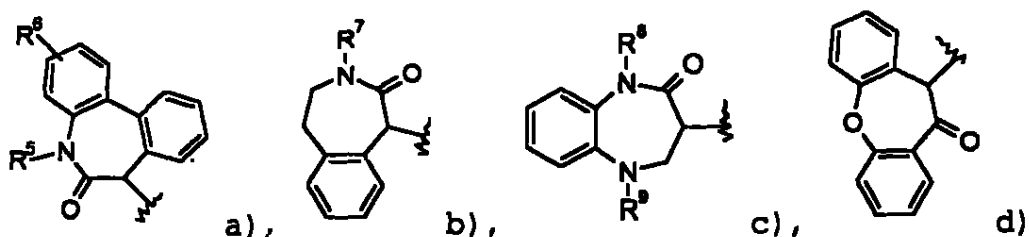
- R^6 es hidrógeno o halógeno;
 R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;
 R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, alquínilo inferior,
 $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcio-
 5 nalmente sustituido por halógeno;
 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo in-
 ferior, $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)$ -cicloal-
 quilo, $-C(O)-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -
 cicloalquilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por
 10 uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo for-
 mado por halógeno y $-C(O)O$ -alquilo inferior, o es $-S(O)_2$ -
 alquilo inferior, $-S(O)_2-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o es
 $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 15 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas,
 los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las
 mezclas diastereoméricas de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general



20 en la que

R^1 es uno de los grupos siguientes



R^2 es alquilo inferior, alquinilo inferior, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n-S$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CR'R'')_n-CF_3$, $-(CR'R'')_n-CHF_2$, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo, halógeno y CF_3 ;

R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o hidroxilo;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o halógeno;

R^5 es alquilo inferior o $-(CH_2)_2$ -cicloalquilo;

R^6 es hidrógeno o halógeno;

R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, alquinilo inferior o $-(CH_2)_2$ -cicloalquilo;

R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -cicloalquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, fenilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por

halógeno y -C(O)O-alquilo inferior, o es (CH)₂-fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas,

5 los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las mezclas diastereoméricas de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es a).

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
10 3, en los que R² es -(CH₂)_n-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por CF₃.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

N-ciclopropilmetil-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-
15 dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida o
2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(1-trifluormetil-ciclopropilmetil)-malona-
mida.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
20 2, en la que R² es alquilo inferior, -(CH₂)_n-O-alquilo inferior o -(CH₂)_n-S-alquilo inferior.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
25 il)-N'-(2-metoxietil)-malonamida,
2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
il)-N'-(2-metiltioetil)-malonamida,
2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

- 11)-N'-(3-metoxi-propil)-malonamida,
 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
 11)-N'-propil-malonamida o
 2-fluor-2-metil-N-(3-metil-butil)-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-
 5 dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-11)-malonamida.

8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que R^2 es $-(CR'R'')_n-CF_3$ o $-(CR'R'')_n-CHF_2$.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

- 10 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
 11)-N'-(2,2,2-trifluoretil)-malonamida,
 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
 11)-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
 15 azepin-7-11)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
 azepin-7-11)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
 azepin-7-11)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,
 20 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
 azepin-7-11)-N'-(4,4,4-trifluor-butil)-malonamida,
 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
 11)-N'-(4,4,4-trifluor-3-metoxi-butil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
 25 azepin-7-11)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,
 N-(5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]aze-
 pin-7-11)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malona-
 mida,

- 2-metil-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (-)-2-metoxi-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (2R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
- 10 [b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (2S)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 15 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-ma-
- 25 lonamida,
 (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- 10 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- 15 N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- (2R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 25 (2S)-2-fluor-2-metil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-metoxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida o

- 5 2,2-dimetil-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es b).

- 10 11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, dicho compuesto es

2-metil-N-(3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida.

- 15 12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es c).

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, en la que R² es -(CR'R'')_n-CF₃.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos compuestos son:

- 20 2-metil-N-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-((3S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- 25 N-[(3S)-5-(4-fluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-

- 1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(3S)-5-(3,5-difluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 4-[(3S)-5-metil-4-oxo-3-[2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carbonil]-benzoato de metilo,
- N-[(3S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-
- 10 [b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[5-[(3S)-4-fluor-bencil]-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 15 N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- (2RS)-metil-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-5-trifluormetanosulfonyl-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 (2RS)-metil-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-5-(2,2,2-trifluor-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(3S)-5-(2-metoxi-acetil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
- 25 1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]- (2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(S)-5-metanosulfonyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]- (2RS)-metil-N'-

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-5-trifluor-
metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-
il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

5 malonamida del 5-metil-4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
N-[(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-

10 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-pro-
pionilamino]-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-ben-
zo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
N-[(S)-5-acetil-1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-
zo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
15 fluor-propil)-malonamida o

N-[(S)-5-acetil-1-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-
[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propil)-malonamida.

20 15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
1, en la que R¹ es d).

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
15, dichos compuestos son:

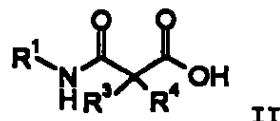
2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-
25 (2,2,2-trifluor-etil)-malonamida o
2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

17. Un proceso para la obtención de un compuesto de la

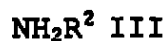
- 125 -

fórmula I ya definido en las reivindicaciones 1 - 16, dicho proceso consiste en:

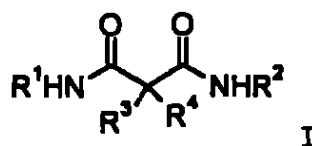
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



5 con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que $\text{R}^1 - \text{R}^4$ tienen los significados descritos anteriormente y,

si se desea, se convierten los compuestos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en el supuesto de que se obtenga 15 mediante un proceso reivindicado en reivindicación 14 o por un método equivalente.

19. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 20. Un medicamento según la reivindicación 19 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

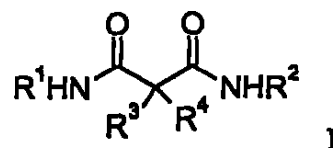
21. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

- 126 -

22. La invención tal como se ha descrito.

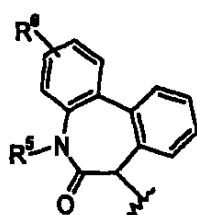
Claims

1. Compounds of the general formula

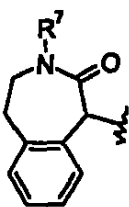


5

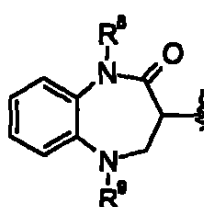
wherein

 R^1 is one of the following groups

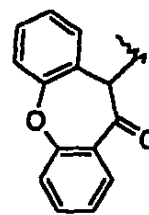
a),



b),



c),



d)

10 R^2 is lower alkyl, lower alkynyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-lower alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-lower alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O-lower alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-halogen}$, or is $-(\text{CH}_2)_n\text{-cycloalkyl}$, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of phenyl, halogen or CF_3 ;

15 R', R'' are independently from n and from each other hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or hydroxy;

R^3, R^4 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, phenyl or halogen;

R^5 is hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ or $-(\text{CH}_2)_n\text{-cycloalkyl}$;

R^6 is hydrogen or halogen;

R^7 is hydrogen or lower alkyl;

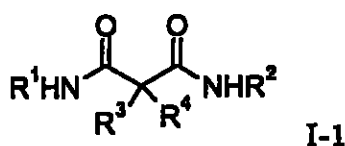
R^8 is hydrogen, lower alkyl, lower alkynyl, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_n$ -phenyl, optionally substituted by halogen;

R^9 is hydrogen, lower alkyl, $-C(O)H$, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)$ -cycloalkyl, $-C(O)-(CH_2)_n$ -O-lower alkyl, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, $-C(O)$ -phenyl, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen or $-C(O)O$ -lower alkyl, or is $-S(O)_2$ -lower alkyl, $-S(O)_2-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl or is $-(CH_2)_n$ -phenyl, optionally substituted by halogen;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

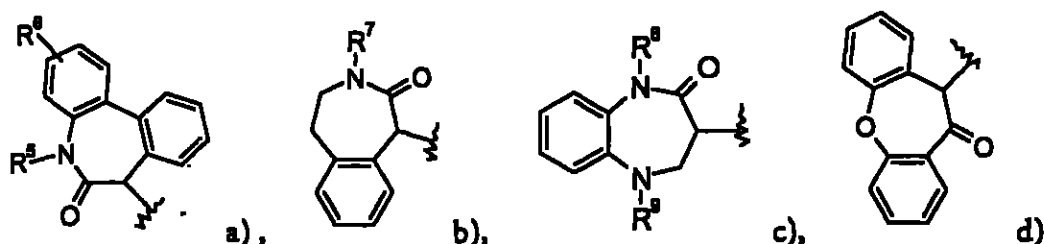
and to pharmaceutically suitable acid addition salts, optically pure enantiomers, racemates or diastereomeric mixtures thereof.

2. Compounds of the general formula



wherein

R^1 is one of the following groups



R^2 is lower alkyl, lower alkynyl, $-(CH_2)_n$ -O-lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -S-lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -CN, $-(CR'R'')_n-CF_3$, $-(CR'R'')_n-CHF_2$, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -lower alkyl,

- 82 -

$-(CH_2)_n$ -halogen, or is $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of phenyl, halogen or CF_3 ;

R', R'' are independently from n and from each other hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or hydroxy;

5 R^3, R^4 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, phenyl or halogen;

R^5 is lower alkyl or $-(CH)_2$ -cycloalkyl;

R^6 is hydrogen or halogen;

R^7 is hydrogen or lower alkyl;

R^8 is hydrogen, lower alkyl, lower alkynyl or $-(CH)_2$ -cycloalkyl;

10 R^9 is hydrogen, lower alkyl, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)$ -lower cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, phenyl, $-C(O)$ -phenyl, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen or $-C(O)O$ -lower alkyl, or is $(CH)_2$ -phenyl, optionally substituted by halogen;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

15 and pharmaceutically suitable acid addition salts, optically pure enantiomers, racemates or diastereomeric mixtures thereof.

3. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R^1 is a).

20 4. Compounds of formula I in accordance with claim 3, wherein R^2 is $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, optionally substituted by CF_3 ;

5. Compounds of formula I in accordance with claim 4, wherein the compounds are

N-cyclopropylmethyl-2-methyl-N'-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-malonamide or
2-fluoro-2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(1-trifluoromethyl-cyclopropylmethyl)-malonamide.

5

6. Compounds of formula I in accordance with claim 2, wherein R² is lower alkyl, -(CH₂)_n-O-lower alkyl or -(CH₂)_n-S-lower alkyl.

7. Compounds of formula I in accordance with claim 6, wherein the compounds
10 are

2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2-methoxyethyl)-malonamide,

2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2-methylthioethyl)-malonamide,

15 2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(3-methoxy-propyl)-malonamide,

2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-propyl-malonamide or

2-fluoro-2-methyl-N-(3-methyl-butyl)-N'-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-malonamide.
20

8. Compounds of formula I in accordance with claim 2, wherein R² is -(CR'R'')_n-CF₃ or -(CR'R'')_n-CHF₂.

25 9. Compounds of formula I in accordance with claim 8, wherein the compounds are

2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,2-trifluoroethyl)-malonamide,

2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(3,3,3-trifluoro-propyl)-malonamide,
30

2-fluoro-2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,

2-fluoro-2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,

35 2-fluoro-2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(3,3,4,4-tetrafluoro-butyl)-malonamide,

- 2-fluoro-2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(4,4,4-trifluoro-butyl)-malonamide,
 2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(4,4,4-trifluoro-3-methoxy-butyl)-malonamide,
 5 2-fluoro-2-methyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(3,3,4,4-tetrafluoro-butyl)-malonamide,
 N-(5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 2-methyl-N-(6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 10 N-((S)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 2,2-dimethyl-N-((S)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 15 (-)-2-methoxy-N-(6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 (2R)-2-fluoro-2-methyl-N-((S)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 (2S)-2-fluoro-2-methyl-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 20 N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 (R)-N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 25 (S)-N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 (R)-N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-fluoro-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 30 N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-methoxy-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl)-malonamide,
 35 N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-methyl-N'-(3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl)-malonamide,
 N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2,2-

- dimethyl-N'-(3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl)-malonamide,
 (R)-N-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-fluoro-2-methyl-N'-(3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl)-malonamide,
 N-(5-isopropyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 5 N-(5-isopropyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 N-((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 10 2,2-dimethyl-N-((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 (2R)-2-fluoro-2-methyl-N-[(S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 (2S)-2-fluoro-2-methyl-N-[(S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 15 2-methoxy-N-((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 N-((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl)-malonamide or
 20 2,2-dimethyl-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide.

10. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹ is b).

11. Compounds of formula I in accordance with claim 10, wherein the compound
 25 is
 2-methyl-N-(3-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide.

12. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹ is c).

13. Compounds of formula I in accordance with claim 12, wherein R² is
 30 -(CR'R'')_n-CF₃.

14. Compounds of formula I in accordance with claim 13, wherein the compounds are

- 2-methyl-N-(1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
 35

- N-((3S)-5-benzoyl-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- N-[(3S)-5-(4-fluoro-benzoyl)-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 5 N-[(3S)-5-(4-chloro-benzoyl)-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- N-[(3S)-5-(3,5-difluoro-benzoyl)-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 4-[(3S)-5-methyl-4-oxo-3-[2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)carbamoyl]-propionylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepine-1-carbonyl]-benzoic acid
- 10 methyl ester,
- N-((3S)-5-acetyl-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- N-[5-((3S)-4-fluoro-benzyl)-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 15 N-[(3S)-5-(4-chloro-benzoyl)-1-cyclopropylmethyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- (2RS)-methyl-N-((3S)-1-methyl-2-oxo-5-trifluoromethanesulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 20 (2RS)-methyl-N-[(3S)-1-methyl-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- N-[(3S)-5-(2-methoxy-acetyl)-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-(2RS)-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 25 N-[(S)-5-methanesulfonyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-(2RS)-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- (2RS)-methyl-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethanesulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 30 malonamide,
- 5-methyl-4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)carbamoyl]-propionylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepine-1-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester malonamide,
- N-[(S)-5-cyclopropanecarbonyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 35

4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propylcarbamoyl)-propionylamino]-5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepine-1-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester,

- N-[(S)-5-acetyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-
 5 (2RS)-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide or
 N-((S)-5-acetyl-1-benzyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-
 (2RS)-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide.

15. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹ is d).

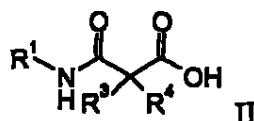
- 10 16. Compounds of formula I in accordance with claim 15, wherein the compounds are

2-methyl-N-(11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]oxepin-10-yl)-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide or

- 15 2-methyl-N-(11-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]oxepin-10-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide.

17. A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 – 16, which process comprises

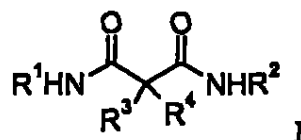
a) reacting a compound of formula



- 20 with a compound of formula



to a compound of formula



wherein R¹ – R⁴ have the meaning as described above,

- 25 and

- 88 -

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

18. A compound according to any one of claims 1 – 16, whenever prepared by a
5 process as claimed in claim 14 or by an equivalent method.

19. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 – 16 and pharmaceutically acceptable excipients.

20. A medicament according to claim 19 for the treatment of Alzheimer's disease.

21. The use of a compound in any one of claims 1 – 16 for the manufacture of
10 medicaments for the treatment of Alzheimer's disease.

22. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21870	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/009700	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31.08.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09.09.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D223/18, C07D223/16, C07D243/14, C07D313/14, A61K31/5513, A61K31/55		
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG y sus col.		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																	
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>		☒ Casilla No. I	Bases del reporte	☐ Casilla No. II	Prioridad	☐ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Bases del reporte																
☐ Casilla No. II	Prioridad																
☐ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																
☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																
☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																
☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																
☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																
Fecha de presentación de la demanda 28.02.2005	Fecha de terminación de este reporte 07.09.2005																
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Fanni, S Teléfono No. +49 89 2399-8712																

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-79 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-22 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (*especificar*):
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1, 19-21
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1, 19-21
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1, 19-21
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Re Item V.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación:

D1: WO 01/77086 A (DU PONT PHARM CO), Octubre 18 de 2001 (2001-10-18)

D2: WO 01/90084 A (GUILBIN ALEXANDER RICHARD; MERCK SHARP & DOHME (GB);
OWENS ANDERW PAT) Noviembre 29 de 2001 (2001-11-29)

NOVEDAD (Artículo 33(2) PCT)

La presente materia objeto coincide con D1 (cf, reivindicación 1, definición de B, Q, R4, R4a, R15 y R16) de la cual se considera una selección novedosa por cuenta del residuo de malonamida presente.

La presente materia objeto difiere de D2 por cuenta del residuo de malonamida presente.

NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3) PCT)

La presente materia objeto está dirigida a derivados de malonamida útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante el bloqueo de la actividad de gama-secretasa.

Se considera que D1 es la técnica previa más cercana y revela benzo(di)azepina o derivados de dibenzoazepina que son inhibidores de la actividad de gama-secretasa.

La presente materia objeto coincide con D1, que, sin embargo, no revela específicamente los derivados de malonamida (ver párrafo sobre Novedad anterior).

El problema a ser resuelto por la presente materia objeto se considera por lo tanto, que es la provisión de inhibidores de gama-secretasa adicionales que tienen propiedades inesperadas cuando se comparan con los compuestos de la técnica previa más cercana de D1, i.e., resuelven inesperadamente un problema no resuelto aún. El solicitante ha suministrado datos que muestran que cuando son comparados con los compuestos más cercanos de D1, los compuestos representativos de la presente solicitud (e.g., compuesto del ejemplo 5) son mejores inhibidores de gama-secretasa. Esta actividad mejorada de gama-secretasa no es derivable de la enseñanza de D1;

por lo tanto se puede reconocer un nivel inventivo para la presente materia objeto.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

42

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 Case 21870	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/EP2004/009700	International filing date (day/month/year) 31.08.2004	Priority date (day/month/year) 09.09.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D223/18, C07D223/16, C07D243/14, C07D313/14, A61K31/5513, A61K31/55		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 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 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 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 70.16 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 28.02.2005	Date of completion of this report 07.09.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Fanni, S Telephone No. +49 89 2399-8712 	

46

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/009700

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

1-79 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 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
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/009700

Re Item V.

1 The following documents are referred to in this communication:

D1 : WO 01/77086 A (DU PONT PHARM CO) 18 October 2001 (2001-10-18)

D2 : WO 01/90084 A (GUIBLIN ALEXANDER RICHARD ; MERCK SHARP &
DOHME (GB); OWENS ANDREW PAT) 29 November 2001 (2001-11-29)

NOVELTY (Article 33(2) PCT)

The present subject matter overlaps with D1 (cf claim 1, definition of B, Q, R4, R4a, R15 and R16) of which it is considered a novel selection on account of present malonamide residue.

The present subject matter differs from D2 on account of the present malonamide residue.

INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT)

The present subject matter is directed towards malonamide derivatives useful in treating Alzheimer's disease by blocking the activity of gamma-secretase.

D1 is considered to be the closest prior art and discloses benzo(di)azepine or dibenzoazepine derivatives which are inhibitors of gamma-secretase activity.

The present subject matter overlaps with D1, which however does not specifically disclose malonamide derivatives (see paragraph on Novelty above).

The problem to be solved by the present subject matter is therefore considered to be the provision of further gamma-secretase inhibitors which have unexpected properties when compared with the closest prior art compounds from D1, i.e. unexpectedly solve a problem not yet solved. The Applicant has provided data which show that when compared to the closest compounds from D1, representative compounds from the present application (e.g. compound from example 5) are better inhibitors of gamma-secretase. This improved gamma-secretase activity is not derivable from the teaching of D1; an inventive step can

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/EP2004/009700

therefore be acknowledged for the present subject matter.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

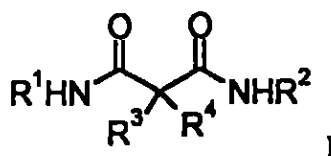
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE MALONAMIDA QUE BLOQUEAN LA ACTIVIDAD DE LA
GAMA-SECRETASA

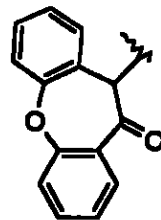
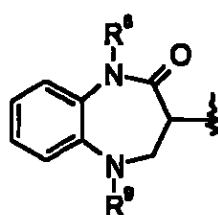
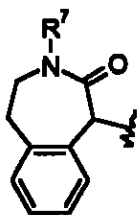
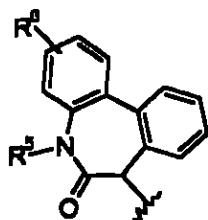
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de malonamida de la
fórmula



5 en la que

R¹ es uno de los grupos siguientes



R² es alquilo inferior, alquinilo inferior, -(CH₂)_n-O-al-
quilo inferior, -(CH₂)_n-S-alquilo inferior, -(CH₂)_n-CN,
10 -(CR'R'')_n-CF₃, -(CR'R'')_n-CHF₂, -(CR'R'')_n-CH₂F, -(CH₂)_n-
C(O)O-alquilo inferior, -(CH₂)_n-halógeno, o es -(CH₂)_n-
cicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o varios
sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo,
halógeno y CF₃;

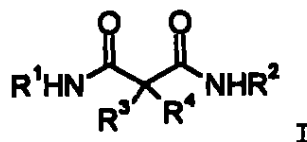
15 R',R'' con independencia de n y con independencia entre sí
son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haló-
geno o hidroxí;

R³, R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
inferior, alcoxi inferior, fenilo o halógeno;

- R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;
- R^6 es hidrógeno o halógeno;
- R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 5 R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, alquínilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
- R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-C(O)-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y $-C(O)O$ -alquilo inferior, o es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o es
- 10 $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
- 15 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas, los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las mezclas diastereoméricas de los mismos. Estos compuestos
- 20 pueden utilizarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

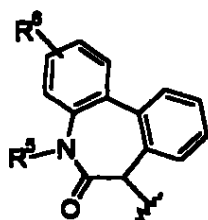
- 2 -

La presente invención se refiere a derivados de malonamida de la fórmula

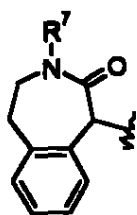


en la que

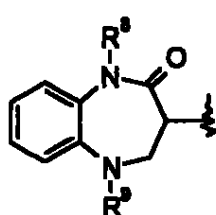
5 R^1 es uno de los grupos siguientes



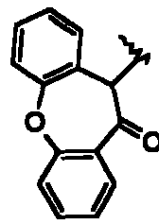
a),



b),



c),



d)

R^2 es alquilo inferior, alquinilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$ alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O-}$ alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-halógeno}$, o es $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo}$, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo, halógeno y CF_3 ;

15 R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o hidroxilo;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo o halógeno;

20 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo}$;

54

- R^6 es hidrógeno o halógeno;
- R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, alquinilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
- 5 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-C(O)-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por
- 10 uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y $-C(O)O$ -alquilo inferior, o es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o es $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
- n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 15 y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas, los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las mezclas diastereoméricas de los mismos.

Utilizado en la descripción, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo saturado de cadena

20 lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

25 Utilizado en la descripción, el término "alquinilo inferior" significa a un resto insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y que contiene por lo menos un triple enlace.

- 4 -

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

El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

5 El término "alcoxi inferior" significa un grupo en el que el resto alquilo tiene los significados definidos anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

La expresión " $-(CR'R'')_n-$ " puede significar por ejemplo
-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CH₂-CH₂-CF₂-, -CH₂-
10 CH₂-CH (OCH₃)-, -CH₂CH (OH)- o -C(CH₃)₂-CH (OH)-.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido
15 fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general I son inhibidores de la γ -secretase y los compuestos
20 en cuestión pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más frecuente de demencia en la etapa final de la vida. Desde el punto de vista patológico, la AD se caracteriza por la depo-
25 sición en el cerebro de amiloides en placas extracelulares y en ovillos neurofibrilares intracelulares. Las placas de amiloides se componen principalmente de péptidos amiloides (péptidos abeta) que se forman a partir de la proteína previa

J

de β -amiloide (APP) mediante una serie de etapas de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, las más abundantes de las cuales son las proteínas que tienen una longitud de 695, 751 y 770 aminoácidos. Todas ellas se forman a partir de un gen singular por empalme diferencial. Los péptidos abeta derivan del mismo dominio de la APP pero difieren en sus extremos N y C, las especies principales tienen longitudes de 40 y 42 aminoácidos.

Los péptidos abeta se producen a partir de la APP por una acción sucesiva de 2 enzimas proteolíticas denominadas secretasa β y γ . La secretasa β rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP, precisamente fuera del dominio transmembrana (TM), produciendo un fragmento de la APP terminado en C que contiene el dominio TM y el dominio citoplasmático (CTF β). El CTF β es el sustrato de la γ -secretasa que rompe en diversas posiciones adyacentes dentro del TM produciendo los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La mayoría de péptidos abeta tienen una longitud de 40 aminoácidos (A β 40), una especie menos frecuente lleva 2 aminoácidos adicionales en su extremo C. Se supone que esta última es el péptido amiloide más patógeno.

La β -secretasa es una aspartil-proteasa típica. La γ -secretasa tiene una actividad proteolítica que consta de varias proteínas, su composición no se ha estudiado plenamente. Sin embargo, las presenilinas son componentes esenciales de esta actividad y pueden constituir un nuevo grupo de aspartil-proteasas atípicas que rompen dentro del TM de sus sustratos y que son, ellas mismas, proteínas

politópicas de membrana. Otros componentes esenciales de la γ -secretasa pueden ser la nicastrina y los productos de los genes aph1 y pen-2. Sustratos probados de la γ -secretase son las APP y las proteínas del grupo de receptores de Notch, sin embargo la γ -secretasa tiene una especificidad vaga de sustrato y puede romper además proteínas de membrana relacionadas con la APP ni Notch.

La actividad de la γ -secretasa es absolutamente indispensable para la producción de los péptidos abeta. Esto se ha constatado por medios genéticos, es decir la ablación de los genes de la presenilina y por acción de compuestos inhibidores de bajo peso molecular. Dado que según la hipótesis amiloides o AD, la producción y deposición de abeta es la verdadera causa de la enfermedad, se piensa que los inhibidores selectivos y potentes de la γ -secretasa serán útiles para prevenir y tratar la AD.

Los compuestos de esta invención serán, pues, útiles para el tratamiento de la AD bloqueando la actividad de la γ -secretasa y reduciendo o previniendo la formación de los diversos péptidos amiloidogénicos abeta.

En numerosos documentos se describen los conocimientos actuales de la inhibición de la γ -secretasa, por ejemplo las publicaciones siguientes:

Nature Reviews/Neuroscience, vol. 3, abril de 2002/281,
Biochemical Society Transactions (2002), vol. 30, parte 4,
Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 371-383,
Current Medicinal Chemistry, 2002, vol. 9, n° 11, 1087-1106,
Drug Development Research, 56, 211-227, 2002,

Drug Discovery Today; vol. 6, n° 9; mayo de 2001, 459-462,
FEBS Letters, 483, (2000), 6-10,
Science, vol. 297, 353-356, julio de 2002 y
Journ. of Medicinal Chemistry, vol. 44, n° 13, 2001, 2039-
5 2060.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I de por sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de
10 enfermedades relacionado con la inhibición de la γ -secretasa, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su fabricación así como el uso de los compuestos de la fórmula I en el control o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

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

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R^1 es a) y R^2 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcional-
20 mente sustituido por CF_3 , por ejemplo los compuestos siguientes:

N-ciclopropilmetil-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida o
2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
25 azepin-7-il)-N'-(1-trifluormetil-ciclopropilmetil)-malonamida.

Son también preferidos aquellos compuestos, en los que R^1 es a) y R^2 es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior

o $-(CH_2)_n-S$ -alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2-metoxietil)-malonamida,

5 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2-metiltioetil)-malonamida,

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3-metoxi-propil)-malonamida,

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

10 il)-N'-propil-malonamida or

2-fluor-2-metil-N-(3-metil-butil)-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida.

Son también preferidos aquellos compuestos, en los que R^1 es a) y R^2 es $-(CR'R'')_n-CF_3$ o $-(CR'R'')_n-CHF_2$, por ejemplo

15 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluoretil)-malonamida,

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-

20 azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,

25 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-butil)-malonamida,

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-3-metoxi-butil)-malonamida,

- 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,
N-(5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]aze-
pin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malona-
5 mida,
2-metil-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
10 2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(-)-2-metoxi-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(2R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
15 [b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malona-
mida,
(2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malona-
mida,
20 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
malonamida,
25 (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
malonamida,
N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-

azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
5 propil)-malonamida,

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
10 azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
15 azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,

(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,

20 N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
25 N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2,2-dimetil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-

dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-

5 malonamida,

2-metoxi-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butyl)-malonamida o

10 2,2-dimetil-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

Otro grupo de compuestos preferidos está formado por aquellos, en los que R¹ es c) y R² es -(CR'R'')_n-CF₃ por

15 ejemplo los compuestos siguientes:

2-metil-N-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,

N-[(3S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

20 pil)-malonamida,

N-[(3S)-5-(4-fluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

25 N-[(3S)-5-(3,5-difluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-

- 12 -

pentafluor-propil)-malonamida,

4-((3S)-5-metil-4-oxo-3-[2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carbonil)-benzoato de metilo,

5 N-((3S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[5-((3S)-4-fluor-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-penta-

10 fluor-propil)-malonamida,

N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2RS)-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-5-trifluormetanosulfonil-

15 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2RS)-metil-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-5-(2,2,2-trifluor-acetil)-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

20 N-[(3S)-5-(2-metoxi-acetil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(S)-5-metanosulfonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-me-

25 til-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-5-trifluor-

metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-

il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

81

malonamida del 5-metil-4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo, N-[(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,

10 N-[(S)-5-acetil-1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

N-[(S)-5-acetil-1-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

15

Son también preferidos aquellos compuestos, en los que R¹ es b), por ejemplo

2-metil-N-(3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida.

20 Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es d), por ejemplo

2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida o

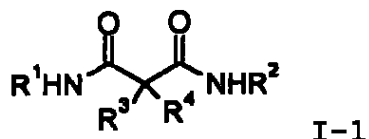
2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

25

Una forma de ejecución de la invention son compuestos de la fórmula general

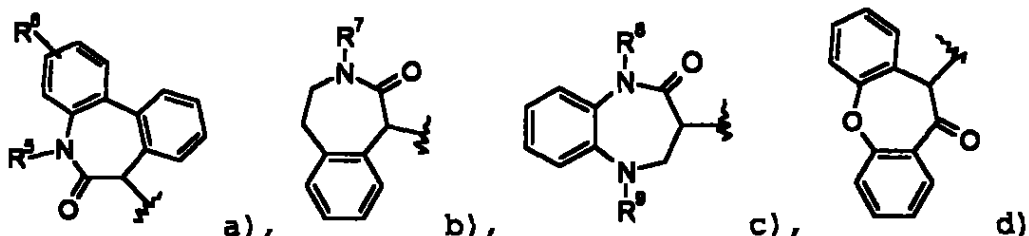
65

- 14 -



en la que

R^1 es uno de los grupos siguientes



- 5 R^2 es alquilo inferior, alquinilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-alquilo inferior}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-alquilo inferior}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O-alquilo inferior}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-halógeno}$, o es $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo}$, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes
- 10 elegidos entre el grupo formado por fenilo, halógeno y CF_3 ;

R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o hidroxí;

- 15 R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o halógeno;

R^5 es alquilo inferior o $-(\text{CH}_2)_2\text{-cicloalquilo}$;

R^6 es hidrógeno o halógeno;

R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;

66

- 15 -

R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, alquinilo inferior o $-(CH)_2$ -cicloalquilo;

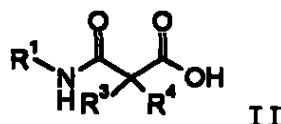
R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -cicloalquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, fenilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por uno o
5 varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y $-C(O)O$ -alquilo inferior, o es $(CH)_2$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas, los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las mezclas diastereoméricas de los mismos.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya
15 conocidos de la técnica, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

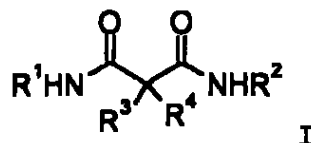
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

20 NH_2R^2 III

para obtener un compuesto de la fórmula



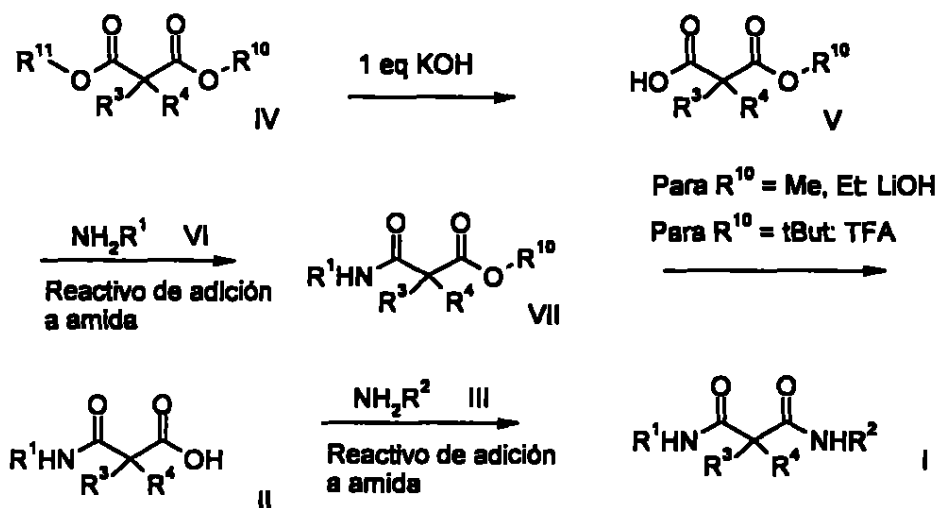
en las que $R^1 - R^4$ tienen los significados descritos ante-

riormente,

y, si se desea, se convierten los compuestos obtenidos en las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La descripción detallada se encontrará seguidamente y en los ejemplos 1 - 121. Los materiales de partida de la fórmula IV son compuestos conocidos o que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica. Las aminas de las fórmulas VI y III son productos comerciales o que pueden obtenerse por métodos ya descritos en la bibliografía técnica.

Esquema 1



En este esquema, R^1 y R^2 tienen los significados que se definen a continuación y R^{10} y R^{11} con independencia entre sí son alquilo inferior.

Según el esquema 1 se puede obtener un compuesto de la fórmula I del modo siguiente:

A una solución enfriada de un compuesto de la fórmula V, por ejemplo el 2-metil-malonato de mono-tert-butilo, y una

- 17 -

amina de la fórmula VI, por ejemplo la 7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, en THF se le añaden el hidroxibenzotriazol, la diisopropiletilamina y el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y se agita la
5 mezcla durante una noche a temp. amb. Se evapora el disolvente, se lava el residuo, se seca y se purifica de la manera habitual.

A continuación se añade el TFA (ácido trifluoracético) a la solución resultante de la fórmula VII, por ejemplo el 2-
10 metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamato de tert-butilo en diclorometano, y se agita la mezcla a temp. amb. durante una noche. A continuación se recoge la mezcla en más diclorometano, se lava y se seca. Se evapora el disolvente, obteniéndose un compuesto de la
15 fórmula II, por ejemplo el ácido 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonámico. Este compuesto obtenido y un compuesto de la fórmula III, por ejemplo la ciclopropilmetilamina, se depositan en un tubo desechable de polipropileno y se disuelven en DMF. Se añade el TPTU
20 (tetrafluorborato de 2-(2-piridon-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) y se agita la mezcla durante una noche a temp. amb. Se aísla el compuesto de la fórmula I obtenido y se purifica por métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en
25 las correspondientes sales de adición de ácido. La conversión se realiza por tratamiento con una cantidad por lo menos estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido

nítrico, ácido fosfórico, etcétera, o de un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, 5 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, etcétera. La base libre se disuelve, en el caso típico, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el éter de dietilo, 10 acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol, etcétera, y se añade el ácido en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o bien puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

15 Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en las sales libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato 20 sódico, amoníaco, etcétera.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención pueden inhibir la γ - 25 secretasa.

Se investigan los compuestos mediante el ensayo que se describe a continuación.

Descripción del ensayo de la γ -secretasa

Se evalúa la actividad de los compuestos a verificar mediante ensayos que permiten medir la rotura proteolítica de sustratos idóneos por la actividad de la γ -secretasa. Tales ensayos pueden ser ensayos celulares, p.ej. se fusiona un sustrato de la γ -secretasa en su dominio citoplasmático con un factor de transcripción. Se transfectan las células con este gen de fusión y un gen informador (reporter), p.ej. luciferasa de luciérnaga, cuya expresión se potencia con el factor de transcripción. La rotura del sustrato fusionado por acción de la γ -secretasa conduce a la expresión del gen informador, cuyo seguimiento puede realizarse mediante ensayos pertinentes. La actividad de la γ -secretasa puede determinarse también en ensayos "in vitro" sin células, en los que se incubaba p.ej. un lisado celular que contiene un complejo de la γ -secretasa con un sustrato idóneo, derivado de la APP, que se rompe dando péptidos abeta. La cantidad de péptidos producida puede determinarse mediante ensayos ELISA específicos. Las líneas celulares de origen neuronal secretan péptidos abeta que pueden determinarse mediante el ensayo ELISA correspondiente. El tratamiento con estos compuestos que inhiben la γ -secretasa se traduce en una reducción de los abeta secretados, proporcionando de este modo una medida de la inhibición.

El ensayo "in vitro" de la actividad de la γ -secretasa utiliza una fracción de membrana HEK293 como fuente de la γ -secretasa y un sustrato APP recombinante. Este último consiste en la APP humana, con un extremo C de 100 aminoácidos, fusionada con una cola de 6xhistidina, para cuya

purificación se expresa la *E. coli* en un vector de expresión regulable, p.ej. el pEt15. Esta proteína recombinante corresponde al fragmento truncado de la APP que se obtiene después de la rotura con la γ -secretasa del dominio extracelular y que constituye el sustrato de la γ -secretasa. El principio en que se basa este ensayo se ha descrito en Li Y.M. y col., PNAS 97 (11), 6138-6143 (2000). Se someten las células Hek293 a una disgregación mecánica y se aísla la fracción microsómica por centrifugación diferencial. Se solubilizan las membranas en un detergente (0,25 % CHAPSO) y se incuban con el sustrato APP. Los péptidos abeta producidos por rotura del sustrato por acción de la γ -secretasa se detectan mediante ensayos ELISA específicos, ya descritos (Brockhaus M. y col., Neuroreport 9 (7), 1481-1486 (1998)).

Los compuestos preferidos poseen una $IC_{50} < 0,1 \mu M$. En la lista siguiente se describen algunos datos de la inhibición de la γ -secretasa:

Tabla 1

Ejemplo nº	IC_{50} in vitro	Ejemplo nº	IC_{50} in vitro
1	0,09	70	0,006
4	0,02	71	0,011
5	0,071	72	0,005
6	0,031	73	0,008
8	0,015	74	0,001
13	0,02	75	0,002
14	0,037	76	0,004
21	0,03	77	0,05

23	0,018	78	0,002
24	0,005	79	0,006
26	0,056	80	0,003
28	0,073	81	0,025
29	0,06	82	0,009
30	0,079	83	0,020
35	0,012	84	0,007
36	0,006	85	0,003
37	0,013	86	0,047
38	0,02	87	0,017
39	0,09	88	0,05
40	0,07	89	0,020
43	0,03	95	0,071
44	0,03	98	0,080
49	0,033	99	0,059
50	0,043	101	0,040
51	0,019	106	0,090
65	0,006	108	0,046
66	0,017	109	0,048
67	0,004	113	0,030
68	0,008	115	0,067
69	0,002	121	0,038

Los compuestos de la fórmula I y y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, 5 p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas,

cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

5 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. Para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas
10 de gelatina dura pueden utilizarse como excipientes por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etcétera. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas,
15 los polioles semisólidos y líquidos, etcétera; sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo por lo general no se requiere el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el
20 agua, los polioles, glicerina, aceites vegetales, etcétera. Los excipientes idóneos de los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, etcétera.

 Los preparados farmacéuticos pueden contener además
25 conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valio-

sas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de tales medicamentos que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de dosificación galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá adaptarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosis que puede tomar un adulto se sitúa entre 0,01 mg y 1000 mg de un compuesto de la fórmula I al día, o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en una sola toma o dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si el facultativo lo considera oportuno.

Formulación de tableta (granulación húmeda)

<u>Elem. Ingredientes</u>		<u>mg/tableta</u>			
25		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30

75

4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 5 1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos a través de un molino adecuado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos;
- 10 se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsula

<u>Elem. Ingredientes</u>		<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
15	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

20 Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezcla durante 3 minutos.
- 25 3. Se envasa en una cápsula idónea.

Ejemplo 1

N-ciclopropilmetil-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

2/6

Se introducen el ácido 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonámico (20 mg, 0,059 mmoles) y la ciclopropilmetilamina (5 mg, 0,059 mmoles) en un tubo desechable de polipropileno y se disuelven en DMF (2
5 ml). Se añade el TPTU (tetrafluorborato de 2-(2-piridon-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 19 mg, 0,065 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche a temp. amb. El compuesto epigrafiado, EM: m/e = 392,2 ($M+H^+$), se aísla de la mezcla reaccionante por cromatografía HPLC preparativa automatizada
10 (columna YMC CombiPrep C18, 50 x 20 mm, gradiente de disolvente 5-95 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA (acuoso) durante 6,0 min, λ = 230 nm, caudal: 40 ml/min).

Ejemplo 2

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
15 azepin-7-il)-N'-etil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 366,2 ($M+H^+$), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la etilamina.

Ejemplo 3

20 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-propargil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 376,3 ($M+H^+$), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la propargilamina.

25 Ejemplo 4

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(2-metoxietil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 396,3

(M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-metoxietilamina.

Ejemplo 5

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
5 azepin-7-il)-N'-propil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 380,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la propilamina.

Ejemplo 6

10 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(2-metiltioetil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 412,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-metiltioetilamina.

15 **Ejemplo 7**

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-ciclobutil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 392,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo
20 de la ciclobutilamina.

Ejemplo 8

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(3-metoxi-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 410,3
25 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 3-metoxipropilamina.

Ejemplo 9

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-

azepin-7-il)-N'-cianometil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 377,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo del aminoacetonitrilo.

5 **Ejemplo 10****2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-ciclopropil-malonamida**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 378,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo
10 de la ciclopropilamina.

Ejemplo 11**2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(2-cianoetil)-malonamida**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 391,2
15 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo del 3-aminopropionitrilo.

Ejemplo 12**2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(2-etoxietil)-malonamida**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 410,3
20 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2-etoxietilamina.

Ejemplo 13**2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluoretil)-malonamida**
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 420,2 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2,2,2-trifluoretilamina.

Ejemplo 14

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 434,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 3,3,3-trifluorpropilamina.

Ejemplo 15

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 470,1 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina.

Ejemplo 16

[2-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-propionilamino]-acetato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 452,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo del glicinato de tert-butilo.

Ejemplo 17

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 450,2 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo del 3-amino-1,1,1-trifluor-2-propanol.

Ejemplo 18

N-(2,2-difluor-3-fenil-ciclopropilmetil)-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 504,3$ ($M+H^+$), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la C-(2,2-difluor-3-fenil-ciclopropil)-metilamina.

Ejemplo 19

5 N-(2,2-difluor-ciclopropilmetil)-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 428,2$ ($M+H^+$), de modo similar al descrito en el ejemplo 1 partiendo de la C-(2,2-difluor-ciclopropil)-metilamina.

10 Ejemplo 20

2-metil-N-(3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-[d]azepin-1-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

a) 2-metil-malonato de monoetilo

A una solución de 6,44 g (115 mmoles) de hidróxido
15 potásico en 200 ml de etanol se le añaden 20,0 g de metil-malonato de dietilo (115 mmoles) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra en un evaporador rotatorio, se le añaden 50 ml de agua y se extrae la mezcla con éter (50 ml, dos veces). Se
20 acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico 4M y se extrae con acetato de etilo (tres veces 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan ($MgSO_4$), se concentran a presión reducida y se usan sin más purificación.

EM m/e (%): 101,1 (M-EtO, 100), 147,1 ($M+H^+$, 8).

25 b) 2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo

A una solución de 1,56 g (10,6 mmoles) de metil-malonato de monoetilo en 20 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,06 g (10,6 mmoles) de 2,2,2-trifluoretilamina, 2,05

- 31 -

g (10,6 mmoles) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,44 g (10,6 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 2,75 g (21,2 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 18 h. Se vierte la mezcla sobre HCl 0,5 N (50 ml) y después se extrae con diclorometano (tres veces 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se extraen con una solución acuosa 0,5 N de NaHCO₃, se secan (MgSO₄) y se concentran en un evaporador rotatorio. Se purifica el residuo por filtración a través de 10 una columna (hexano/acetato de etilo = 2:1), obteniéndose 1,48 g (61 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco cristalino.

EM m/e (%): 226,1 (M-H⁺, 100).

c) ácido 2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico

15 A una solución de 1,48 g (6,52 mmoles) de 2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano se le añaden 20 ml de agua y 1,09 g (26 mmoles) de hidróxido de litio y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra con vacío, se 20 añade agua (50 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano (tres veces 30 ml). Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 8 N y se extrae con diclorometano (cuatro veces 30 ml).

Se reúnen las fases orgánicas de la segunda extracción, 25 se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío, obteniéndose 1,09 g (84 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 197,9 (M-H⁺, 100).

d) 2-metil-N-(3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[d]azepin-1-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

A una solución de 0,066 g (0,3 mmoles) de ácido 2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico en 2 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,057 g (0,3 mmoles) de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona, 0,058 g (0,3 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 0,040 g (0,3 mmoles) de 1-hidroxibenzo-triazol hidratado y 0,116 g (0,9 mmoles) de N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Seguidamente se añade HCl 0,5 N (5 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano (tres veces 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se extraen con una solución acuosa 0,5 N de NaHCO₃, se secan (MgSO₄) y se concentran en un evaporador rotatorio. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo = 3:1), obteniéndose 0,10 g (89 %) de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 372,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 21

2-metil-N-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando la (RS)-3-amino-1-metil-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en lugar del metilmalonato de dietilo y de la (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

- 33 -

EM m/e (%): 449,1 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 22

N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fenil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando el fenilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a) y la (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de (RS)-1-
10 amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 482,1 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 23

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando el 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a) y (RS)-7-
20 amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 438,3 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 24

25 **2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos

- 34 -

similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), la pentafluorpropilamina en lugar de la 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y la (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de la (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 488,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 25

10 2-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

15 A una solución de 5,0 g (18 mmoles) del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en 80 ml de tetrahidrofurano se le añaden a -75°C 18 ml (18 mmoles) de una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en tetrahidrofurano). Después de
20 agitar la mezcla durante 30 min a -75°C se la deja volver a la temperatura ambiente y se le añaden 3,07 g (21,6 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se distribuye el residuo entre una solución 1M de NaHSO₄ y acetato de
25 etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se reextrae con agua y se secan (MgSO₄). Se evapora el disolvente, se añaden 20 ml de diclorometano y 20 ml de ácido trifluoracético y se agita la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente. Para la

- 35 -

purificación se concentra la mezcla con vacío, después se le añade acetato de etilo y se extrae la mezcla dos veces con agua. Se basifica la fase acuosa con hidróxido sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4) y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (diclorometano/metanol = 9:1), obteniéndose 2,1 g (65 %) de la (S)-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

EM m/e (%): 192,2 (M-H^+ , 100).

10 b) 2-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando pentafluorpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y (S)-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

20 EM m/e (%): 421,2 (M-H^+ , 100).

Ejemplo 26

N-((3S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25 A una solución de 0,2 g (0,47 mmoles) de 2-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en 3 ml de diclorometano se le añaden 0,096 g (0,95 mmoles) de

- 36 -

triethylamina y 0,08 mg (0,57 mmoles) de cloruro de benzoílo. Se agita la mezcla durante 20 min a temperatura ambiente. Se añade ácido clorhídrico (10 ml de una solución 1 N) y se extrae la mezcla dos veces con diclorometano. Se reúnen las
 5 fases orgánicas, se extraen con una solución 1N de bicarbonato sódico, se secan (MgSO_4) y se concentran con vacío. Se purifica el aceite residual por cromatografía de columna, obteniéndose 0,15 g (60 %) de una espuma blanca.

EM m/e (%): 527,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

10 **Ejemplo 27**

N-((3S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
 15 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 25 empleando 2,2-dimetilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo y 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de pentafluorpropilamina en la etapa b) y posterior reacción con cloruro de benzoílo del modo descrito en el
 20 ejemplo 26.

EM m/e (%): 491,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 28

N-[(3S)-5-(4-fluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
 ejemplo 26 empleando cloruro de 4-fluor-benzoílo en lugar de

- 37 -

cloruro de benzoílo.

EM m/e (%): 545,3 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 29

N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26 empleando cloruro de 4-cloro-benzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

EM m/e (%): 561,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 30

N-[(3S)-5-(3,5-difluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26 empleando cloruro de 3,5-difluor-benzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

EM m/e (%): 563,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 31

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-

- 38 -

amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y rac-3-amino-1,1,1-trifluor-3-metil-2-butanol en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

5 EM m/e (%): 496,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 32

2-fluor-N-(2-fluor-etil)-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
10 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 2-fluoretilamina en
15 lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 402,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 33

N-(2,2-difluor-etil)-2-fluor-2-metil-N'-(5-metil-6-ox -
20 6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-
25 amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 2,2-difluoretilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]-azepin-2-ona en la etapa d).

90

- 39 -

EM m/e (%): 420,1 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 34

2-fluor-N-(2-cis-fluor-ciclopropil)-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de
10 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y cis-2-fluorciclopropilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 414,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 35

15 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en
20 lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 3,3,4,4-tetrafluor-butilamina (que puede obtenerse a partir del bromuro correspondiente aplicando el método de la ftalimida propuesto por
25 Jacobs y col.: J. Med. Chem. 1994, 37, 1282) en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 484,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 36

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-butil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
5 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en
lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-
amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de
2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 4,4,4-trifluorbu-
10 tilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-
benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 466,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 37

2-fluor-2-metil-N-(3-metil-butil)-N'-(5-metil-6-oxo-
15 6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en
lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-
20 amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de
2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 3-metil-butilamina
en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]-
azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 426,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 38

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-diben-
zo[b,d]azepin-7-il)-N'-(1-trifluormetil-ciclopropilmetil)-ma-
lonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2-fluor-2-metilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 1-trifluormetil-ciclopropilmetilamina (que puede obtenerse a partir del alcohol correspondiente aplicando el método de la ftalimida propuesto por Jacobs y col.: J. Med. Chem. 1994, 37, 1282) en lugar de la (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 478,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 39

4-((3S)-5-metil-4-oxo-3-[2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]-[1,4]diazepina-1-carbonil)-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26 empleando cloruro de 4-(metoxicarbonil)-benzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.

EM m/e (%): 583,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 40

N-((3S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26 empleando cloruro de acetilo en lugar de cloruro

de benzoílo.

EM m/e (%): 465,2 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 41

2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-
5 il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

a) clorhidrato de la (RS)-11-amino-11H-dibenzo[b,f]oxe-
pin-10-ona

A una solución de 1,85 g (8,77 mmoles) de 11H-dibenzo-
[b,f]oxepin-10-ona en 4 ml de tolueno se le añaden a -20°C
10 2,5 g (21,9 mmoles) de tert-butóxido potásico. Se satura la
solución con N₂. Después de agitar durante 15 min se añaden
1,2g (10,5 mmoles) de nitrito de isoamilo. Se agita la
solución a temperatura ambiente durante una noche, se enfría
a 0°C durante 15 min y se le añaden agua (80 ml), ácido
15 acético (4 ml) y acetato de etilo (80 ml). Se extrae la fase
acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas,
se vuelven a extraer con agua y se secan (MgSO₄). Después de
la evaporación del acetato de etilo se enfría la suspensión
resultante de la oxima en tolueno a 0 °C durante una hora y
20 se filtra. Se disuelve el material sólido en tetrahidrofurano
(20 ml) y se añaden 8 ml de ácido clorhídrico 1M en
tetrahidrofurano y 20 mg de óxido de platino. Se enjuaga la
mezcla reaccionante con N₂ y se somete a una atmósfera de
hidrógeno de 50 psi a temperatura ambiente. Después de agitar
25 durante una noche en la atmósfera de hidrógeno se recoge el
precipitado formado por filtración, se lava con tetrahidrofu-
rano y se recristaliza en una mezcla de metanol y tetrahi-
drofurano, obteniéndose 0,9 g de cristales blancos (p.f.:

9A

215-217°C).

b) 2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
5 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 20 empleando (RS)-11-amino-11H-dibenzo[b,f]oxepin-10-
ona en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-
benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 407,3 (M+H⁺, 100).

10 **Ejemplo 42**

2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 20 empleando 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar
de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y (RS)-11-amino-
11H-dibenzo[b,f]oxepin-10-ona en lugar de (RS)-1-amino-3-
metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 457,4 (M+H⁺, 100).

20 **Ejemplo 43**

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-3-metoxi-butil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
25 ejemplo 20 empleando (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]-
azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa
b) y 4,4,4-trifluor-3-metoxi-butilamina (que puede obtenerse
a partir de la 4,4,4-trifluor-3-metoxibutaneamida mediante

95

- 44 -

reducción con hidruro de litio y aluminio con arreglo al método propuesto por Jacobs y col.: J. Med. Chem. 1994, 37, 1282) en lugar de la (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

5 EM m/e (%): 476,3 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 44

2-fluor-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
10 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]-azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 3,3,4,4-tetrafluorbutilamina (que puede obtenerse a partir del correspondiente bromuro por el método de la
15 ftalimida propuesto por Jacobs y col.: J. Med. Chem. 1994, 37, 1282) en lugar de la (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 464,2 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 45

20 **N-(3-isopropoxi-propil)-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida**

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]-
25 azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 3-isopropoxi-propilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 436,3 (M+H⁺, 100).

~~96~~

Ejemplo 46

N-((3S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 25 empleando el bromuro de ciclopropilmetilo en lugar de yoduro de metilo en la etapa a).

EM m/e (%): 463,5 (M+H⁺, 100).

10 **Ejemplo 47**

N-((3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

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

- 20 A una solución de 5,0 g (18 mmoles) del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en 80 ml de tetrahidrofurano se le añaden a -75°C 18 ml (18 mmoles) de una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en tetrahidrofurano). Después de agitar la mezcla durante 30 min a -75 °C se la deja calentar de nuevo a la temperatura ambiente y se le añaden 3,07 g (21,6 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se distribuye el residuo entre una solución 1M de NaHSO₄ y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se vuelven a extraer con agua y se secan (MgSO₄), obteniéndose 4,95 g (94 %)
- 25 % de (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]dia-

zepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en forma de espuma blanca.

EM m/e (%): 292,0 ($M+H^+$, 100).

5 b) (S)-3-amino-1,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

A 0,29 g (1 mmoles) de (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en dimetilformamida (3 ml) se les añaden 0,46 g (3,33 mmoles) de carbonato potásico y 0,17 g (1,2 mmoles) de yoduro de metilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua (10 ml) y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo (10 ml cada vez). Se reúnen las fases orgánicas, se secan ($MgSO_4$) y se purifican por cromatografía de columna (hexano / acetato de etilo = 1:1),
15 obteniéndose 0,19 g (62 %) de un sólido blanco. Se disuelve este compuesto en una mezcla de 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoracético y se agita durante 2,5 h a temperatura ambiente. Para la purificación se concentra la mezcla con vacío, después se añade diclorometano y se extrae la
20 mezcla con una solución de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentra, obteniéndose 0,12 g de (S)-3-amino-1,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 206,4 ($M+H^+$, 100).

25 c) N-((3S)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos

98

similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando pentafluorpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y (S)-3-amino-1,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 437,5 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 48

N-((3S)-5-ciclopropilmetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-
10 hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 47 empleando bromuro de ciclopropilmetilo en lugar de
15 yoduro de metilo en la etapa b).

EM m/e (%): 477,3 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 49

N-[5-((3S)-4-fluor-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-
20 pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 47 empleando bromuro de 4-fluorbencilo en lugar de yoduro de metilo en la etapa b).

25 EM m/e (%): 531,3 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 50

N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-

49

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26 empleando N-((3S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en lugar de 2-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida y empleando cloruro de 4-clorobenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo.

EM m/e (%): 601,5 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 51

N-(5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

A una solución de 0,5 g (2,4 mmoles) de 5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 6 ml de dimetilformamida se le añaden a temperatura ambiente 0,143 g (3,58 mmoles) de hidruro sódico. Después de agitar durante 1 hora a 60°C se añaden 0,97 g (7,2 mmoles) de bromuro de ciclopropilmetilo y se prosigue la agitación a 60°C durante una noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se la distribuye entre agua y diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se vuelven a extraer con una solución de sulfato sódico y se secan (MgSO₄). Después de la concentración con vacío se purifica el residuo por cromatografía de columna (hexano / acetato de etilo = 1:1), obteniéndose 0,6 g (95 %) de la 5-

~~100~~

ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en forma de compuesto blanco cristalino.

EM m/e (%): 264,1 ($M+H^+$, 100).

b) (RS)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]-

5 azepin-6-ona

A una solución de 0,3 g (1,14 mmoles) de la 5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 5 ml de tolueno se le añaden 0,285 g (2,44 mmoles) de nitrito de isoamilo y se enfría la mezcla a 0 °C. Se añade lentamente una solución
10 de 3,6 ml (1,83 mmoles) de bis(trimetilsilil)amida potásica (0,5 M en tolueno) y se prosigue la agitación a esta temperatura durante 1 hora. Se añade una solución de hidrogenosulfato y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo.

15 Se reúnen las fases orgánicas, se vuelven a extraer con agua y se secan ($MgSO_4$). Después de la evaporación del disolvente se obtienen 0,2 g de una espuma blanca, que se disuelve en etanol (5 ml). Se añade paladio sobre carbón (90 mg) y se hidrogena la mezcla con una presión de 2,5 bar de H_2
20 durante 32 horas. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. Se reparte el residuo entre diclorometano (5 ml) y ácido clorhídrico 4N (2 ml). Se separa la solución acuosa, se ajusta a pH básico con hidróxido sódico y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Después del
25 secado ($MgSO_4$) y la evaporación del acetato de etilo se obtienen 0,1 g (52 %) de un material sólido de color blanco mate.

EM m/e (%): 279,3 ($M+H^+$, 100).

c) N-(5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
5 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 20 empleando 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar
de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y (RS)-7-amino-5-
ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de
(RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona
10 en la etapa d).

EM m/e (%): 508,4 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 52

N-((3S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-
[1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
15 malonamida

a) 5-acetil-3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona

Se agita a 65°C durante 3 horas una solución de 0,5 g
(1,8 mmoles) del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-
20 [1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en 1,7 ml de
anhídrido acético. Se vierte la mezcla sobre agua (5 ml) y se
extrae dos veces con diclorometano (10 ml cada vez). Se
reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran,
obteniéndose 0,6 g de una espuma ligeramente amarilla. Se
25 disuelve este compuesto en una mezcla de 2 ml de diclorome-
tano y 2 ml de ácido trifluoracético y se agita durante 2,5 h
a temperatura ambiente. Para la purificación se concentra la
mezcla con vacío, después se añade diclorometano y se extrae

la mezcla con una solución de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica (MgSO_4) y se concentra, obteniéndose 0,31 g de la (S)-1-acetil-3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en forma de sólido ligeramente amarillo.

5 EM m/e (%): 220,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

b) N-(1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
10 similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando pentafluorpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y (S)-1-acetil-3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona
15 en la etapa d).

EM m/e (%): 449,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 53

N-((3S)-5-acetil-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-

20 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26 empleando la N-((3S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-
25 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en lugar de la 2-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida y empleando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de

benzoílo.

EM m/e (%): 503,2 ($M-H^+$, 100).

Ejemplo 54

N-(3-tert-butoxi-propil)-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-
5 dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]-azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa
10 b) y 3-tert-butoxi-propilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 396,2 ($M-C_4H_9+H^+$, 100); 452,2 ($M+H^+$, 43).

Ejemplo 55

2-metil-N-((3S)-2-oxo-1-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-
15 1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 25 empleando bromuro de prop-2-inilo en lugar de
20 yoduro de metilo en la etapa a).

EM m/e (%): 447,5 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 56

N-((3S)-5-ciclopropanocarbonil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-
25 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26 empleando cloruro de ciclopropanocarbonilo en

lugar de cloruro de benzoilo.

EM m/e (%): 491,5 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 57

2-Etil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]aze-
5 pin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando etil-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-
10 metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-tri-fluoretilamina en la etapa b) y 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 484,5 ($M+H^+$, 100).

15 **Ejemplo 58**

2-isopropil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 20 empleando isopropil-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-tri-fluoretilamina en la etapa b) y 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-
25 benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 498,5 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 59

N-((3S)-5-ciclopropilmetil-2-oxo-1-prop-2-inil-2,3,4,5-

105

tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
5 ejemplo 47 empleando bromuro de prop-2-inilo en lugar de yoduro de metilo en la etapa a) y bromuro de ciclopropilmetilo en lugar de yoduro de metilo en la etapa b).

EM m/e (%): 501,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 60

10 N-((3S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 26 empleando 2-metil-N-((3S)-2-oxo-1-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en lugar de 2-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida y
20 empleando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de benzoilo.

EM m/e (%): 515,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 61

25 N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando malonato de dietilo en lugar de metil-

malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 456,5 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 62

2,2-dimetil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando 2,2-dimetilmalonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en la etapa a), (RS)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 484,5 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 63

20 N-(3-fluor-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando (RS)-7-amino-3-fluor-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona (obtenida por el mismo método que el derivado 2-fluor en el documento WO9932453) en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 2,2,3,3,3-penta-

- 56 -

fluorpropilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 486,4 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 64

5 N-(2-fluor-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-mal -
namida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el
10 ejemplo 20 empleando (RS)-7-amino-2-fluor-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

15 EM m/e (%): 486,2 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 65

2-metil-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

20 A una solución de 0,82 g (4 mmoles) de 5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 15 ml de dimetilformamida se le añaden a temperatura ambiente 0,20 g (5 mmoles) de hidruro sódico al 55% en aceite. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente se añaden 0,75 g (5 mmoles) de cloruro
25 de p-metoxibencilo y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la purificación se distribuye la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se vuelve a extraer la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N y se lavan las

108

fases acuosas con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4) y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (hexano / acetato de etilo = 1:1), obteniéndose 1,175 g (91%) de la 5- (4-metoxibencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en forma de aceite incoloro.

EM m/e (%): 330,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

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

10 A una solución de 1,15 g (3,5 mmoles) de 5-(4-metoxibencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 15 ml de tolueno se le añaden 0,836 g (7 mmoles) de nitrito de isoamilo y se enfría la mezcla a 0°C. Se añade lentamente una solución de 21,4 ml (10,5 mmoles) de bis(trimetilsilil)amida potásica
15 (0,5 M en tolueno) y se prosigue la agitación durante 2 horas a esta temperatura. Se añade una solución de hidrogenosulfato sódico y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se vuelven a extraer con agua y se secan (MgSO_4). Después de la evaporación del disolvente
20 se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía de columna (diclorometano / metanol = 95:5), obteniéndose 1,03 g (81%) de la oxima. Se disuelve este compuesto en etanol (5 ml) y se le añaden 1,5 ml de ácido clorhídrico 2N. Se añade paladio sobre carbón (10%, Degussa 1835, 100 mg) y se
25 hidrogena la mezcla con una presión de 5 bar de H_2 durante 24 horas a temperatura ambiente. Se aparta el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. Se reparte el residuo entre diclorometano (5 ml) y ácido clorhídrico 4N (2 ml). Se

- 58 -

separa la solución acuosa, se ajusta a un pH básico con hidróxido sódico y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Después del secado (MgSO_4) y la evaporación del acetato de etilo se obtienen 0,8 g (63%) de un material sólido blanco.

5 EM m/e (%): 345,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

c) (RS)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

A una solución de 0,1 g (0,29 mmoles) de la (RS)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 8 ml de diclorometano se le añaden a una temperatura de 0°C
10 0,67 ml (8,7 mmoles) de ácido trifluoracético y 0,25 ml de ácido trifluormetanosulfónico (2,9 mmoles) y se agita la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración de la mezcla a 40°C con vacío se añade una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrae la mezcla dos veces con
15 acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4). Después de la evaporación del disolvente se obtiene un aceite ligeramente amarillo, que se usa directamente en la etapa siguiente.

d) (RS)-2-metil-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
20 azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20 empleando la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina en la etapa b) y (RS)-7-
25 amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en lugar de (RS)-1-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en la etapa d).

EM m/e (%): 456,5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

710

Ejemplo 66

**N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida**

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

Se separa la (RS)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona racémica por cromatografía en columna Chiralpak AD utilizando como eluyente una mezcla de isopropanol/heptano 1:3, de este modo se obtienen

10 la (S)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_{589} = -146^\circ$ (1% en CHCl_3) y la (R)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_{589} = +148^\circ$ (1% en CHCl_3).

b) (S)-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
15 il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se elimina el grupo metoxibencilo de la (S)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con arreglo al método descrito en la sección c) del ejemplo 65 y se hace reaccionar la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona re-
20 sultante con el ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico según el método descrito en la sección d) del ejemplo 65, obteniéndose la (S)-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, $[\alpha]_{589} = -79,7^\circ$ (1% en MeOH), EM m/e (%): 442,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

25 **Ejemplo 67**

**2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida**

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]-

- 60 -

azepin-6-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al descrito en los ejemplos 65 y 66, obteniéndose la 2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, $[\alpha]_D^{25} = -38,8^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 470,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 68

(-)-2-metoxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

10 a) 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de metilo

Se hace reaccionar el 2-metoxi-malonato de monometilo con la 2,2,3,3,3-pentafluor-propilamina de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose el 2-metoxi-N-
15 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de metilo en forma de aceite incoloro, EM m/e (%): 280,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

b) ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

Se saponifica el 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de metilo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 75b, obteniéndose ácido 2-metoxi-N-
20 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico en forma de sólido blanco, EM m/e (%): 266,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

c) (-)-2-metoxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
25

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al descrito en

H2

los ejemplos 65 y 66, obteniéndose la (-)-2-metoxi-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -87,6^\circ$ (1% en MeOH), EM m/e (%): 472,0 ($M+H^+$, 100).

5 **Ejemplo 69**

(2R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

10 a) (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-malonamato de etilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 a), la condensación de la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y del (2S)-2-fluor-2-metil-malonato de monoetilo (96,9% e.e.) proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 371 ($M+H$)⁺. El (2S)-2-fluor-2-metil-malonato de monoetilo se obtiene por hidrólisis estereoselectiva del correspondiente diéster con intervención de la hidrolasa de *Candida cylindracea* con arreglo al procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1986, 51, 1003-6.

20 b) ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-malonámico

De modo similar al descrito en el ejemplo WC b), la hidrólisis del (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-malonamato de etilo en condiciones básicas proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: m/e = 341 ($M-H$)⁻.

c) (2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

namida

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 c), la condensación del ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-malonámico y 2,2,3,3,3-pentafluor-propilamina proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 474 (M+H)⁺; integridad óptica: 96,4% d.e.

Ejemplo 70

(2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación de la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y el ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco;

EM: m/e = 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

N-[(S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

Se separa la (RS)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona por cromatografía HPLC en columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 1:4, obteniéndose la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_{589} = -162^\circ$ (1% en MeOH), y la (R)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_{589} = +163^\circ$

HA

(1% en MeOH).

La asignación de la configuración absoluta se realiza por derivatización con el (-)-(S)-naproxeno y los análisis por rayos X del derivado (S)-N-((R)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionamida.

Se hace reaccionar durante una noche a temperatura ambiente una solución en tetrahidrofurano de 0,05 g (0,18 mmoles) de la (+)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo-
 10 [b,d]azepin-6-ona con 0,04 g (0,18 mmoles) del (+)-(S)-naproxeno, 0,03 g (0,18 mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol, 0,063 µl (0,36 mmoles) de la diisopropiletilamina y 0,04 g (0,18 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida. Por extracción con ácido clorhídrico
 15 acuoso 1 N/diclorometano y cromatografía a través de gel de sílice se obtienen 0,09 g (97%) de la (S)-N-((R)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionamida en forma de sólido blanco que se recristaliza en etanol.

20 p.f.: 151-152 °C, EM m/e (%): 491,4 (M+H⁺, 100).

b) N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se hacen reaccionar 0,11 g (0,38 mmoles) de la (S)-7-
 25 amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y 0,09 g (0,38 mmoles) del ácido 3-oxo-3-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilamino)-propanoico en 10 ml tetrahidrofurano con 0,06 g (0,38 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 0,13 µl

115

- 64 -

(0,76 mmoles) de la diisopropiletilamina y 0,7 g (0,38 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida a 0°C durante 4 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/ acetato de etilo (gradiente 100-0/0-100), obteniéndose 0,17 g (89%) de la N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_{589} = -63,9^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 496,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 72

(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida y

Ejemplo 73

(S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se hacen reaccionar 0,15 g (0,54 mmoles) de la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y 0,13 g (0,54 mmoles) del ácido 2-metil-3-oxo-3-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilamino)-propanoico en 13 ml de tetrahydrofurano con 0,07 g (0,54mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 0,19 μl (1,08 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,11 g (0,54 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida agitando a temperatura am-

- 65 -

biente durante una noche. Por extracción con ácido clorhídrico acuoso 1N/diclorometano y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo se obtienen 0,22 g de material sólido que se separa por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD con heptano/isopropanol 80/20, obteniéndose 0,10 g de la (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, $[\alpha]_{589} = -74,6^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 510,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) en forma de sólido blanco y 0,09 g de la (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, $[\alpha]_{589} = -63,8^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 510,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) en forma de sólido blanco.

15 Ejemplo 74

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenz - [b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_{589} = -60,4^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 524,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 75

- 66 -

(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-
5 dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-malonamato de etilo

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el (S)-2-fluor-2-metil-malonato de monoetilo de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose el (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-
10 oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-malonamato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM m/e (%): 425,4 ($M+H^+$, 100).

b) ácido (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-malonámico

15 Se hacen reaccionar 0,22g (0,52 mmoles) del (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-malonamato de etilo en 3 ml de tetrahidrofurano con una solución de 0,02 g (0,52 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 1 ml de agua a
20 temperatura ambiente durante 2 horas. Por evaporación del tetrahidrofurano, extracción con éter de dietilo, acidificación con 0,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y extracción con acetato de etilo se obtienen 0,18 g del ácido (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]aze-
25 pin-7-il)-2-fluor-2-metil-malonámico en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 397,4 ($M+H^+$, 100).

c) (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-

718

dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se hace reaccionar el ácido (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-malonámico con la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina de modo similar al procedimiento descrito para RJR 7, obteniéndose la (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco.

10 $[\alpha]_{589} = -45,7^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 528,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 76

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenz -
[b,d]azepin-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
15 malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_{589} = -105,5^\circ$ (1% en MeOH), EM m/e (%): 526,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

25 **Ejemplo 77**

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenz -
[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-

- 68 -

5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_{589} = -57,5^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 510,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 78

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
10 [b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

a) 2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamato de etilo

Se hace reaccionar el 2-metil-malonato de monoetilo con
15 la 3,3,4,4,4-pentafluor-butilamina de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose el 2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM m/e (%): 292,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

20 b) ácido 2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico

Se saponifica el 2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamato de etilo de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 75b, obteniéndose el ácido 2-metil-N-
25 (3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 262,1 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

c) N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-di-

benzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-
butil)-malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida (epímeros) en forma de sólido blanco.

10 EM m/e (%): 524,2 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 79

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

15 Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
20 2,2-dimetil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida (epímeros) en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -64,9^\circ$ (1% en CHCl₃), EM m/e (%): 538,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 80

(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

Se hace reaccionar el ácido (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

il)-2-fluor-2-metil-malonámico con la 3,3,4,4,4-pentafluor-butylamina de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-
 5 N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butyl)-malonamida en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_{589} = -56,7^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 542,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 81

10 N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 65 empleando 2-yodopropano en lugar del cloruro de p-
 15 metoxibencilo en la etapa a) mientras que la etapa c) se omite y se continúa directamente con la etapa d).

EM m/e (%): 496,1 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 82

20 N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 65 empleando 2-yodopropano en lugar de cloruro de p-metoxibencilo en la etapa a) mientras que la etapa c) se
 25 omite y se emplea el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico en lugar del ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico en la etapa d).

EM m/e (%): 510,3 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 83

N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco.

10 $[\alpha]_{589} = -52,7^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 456,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 84

2,2-dimetil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

15 mida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la 2,2-dimetil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco. $[\alpha]_{589} = -53,8^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 484,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

20

Ejemplo 85

25 **(2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida**

a) (2S)-2-fluor-2-metil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-

dro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamato de etilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 a), la condensación de la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]-azepin-6-ona y el (2S)-2-fluor-2-metil-malonato de monoetilo
5 proporciona el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro; EM: m/e = 385 (M+H)⁺.

Se obtiene el (2S)-2-fluor-2-metil-malonato de monoetilo (integridad óptica: 91% e.e.) por hidrólisis estereoselectiva del diéster correspondiente por intervención
10 de la hidrolasa de *Candida cylindracea* con arreglo al procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1986, 51, 1003-6,

b) ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonámico

Se trata a temperatura ambiente durante 2 h una
15 solución de 75 mg (0,2 mmoles) de (2S)-2-fluor-2-metil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamato de etilo en 1 ml de tetrahidrofurano con una solución de 8 mg (0,2 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 0,5 ml de agua. Para la purificación se
20 evapora el tetrahidrofurano a presión reducida y se extrae la capa acuosa residual dos veces con 10 ml de éter de dietilo. Se reúnen las capas orgánicas, se lavan con 5 ml de agua y, a continuación, se acidifican las fases acuosas reunidas con 0,025 ml de ácido clorhídrico (25%). Después se extrae la
25 fase acuosa tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 15 ml de una solución saturada de cloruro sódico, después se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. De este modo se

12A

obtienen 69 mg (99% de la teoría) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: $m/e = 355 (M-H)^-$.

c) (2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 c), la condensación del ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-malonámico y de la 2,2,3,3,3-pentafluor-propilamina proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: $m/e = 488 (M+H)^+$; integridad óptica: 94% d.e.

Ejemplo 86

(2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación de la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y del ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: $m/e = 488 (M+H)^+$.

El ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico se obtiene por una serie de reacciones de modo similar al empleado para obtener el ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico [ejemplo 20 c)] sustituyendo el monoéster del ácido (2RS)-metil-malónico por el monoéster del ácido (2S)-2-fluor-2-metil-malónico.

Ejemplo 87

2-metoxi-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-

[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la 2-metoxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -71,8^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 486,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 88

10 N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 15 73, obteniéndose la N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25} = -51,4^\circ$ (1% en CHCl_3), EM m/e (%): 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

20 Ejemplo 89

2,2-dimetil-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25 a) 7-amino-5-(2,2,2-trifluor-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

Se separa la (RS)-7-amino-5-(2,2,2-trifluor-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona racémica por cromatografía en columna Chiralpak AD empleando como eluyente una mezcla de

- 75 -

isopropanol/heptano 1:3, de este modo se obtienen la (S)-7-amino-5-(2,2,2-trifluor-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona [α] 589 = -29° (1% en CHCl₃) y la (R)-7-amino-5-(2,2,2-trifluor-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona [α] 589 = +26° (1% en CHCl₃).

b) (S)-2,2-dimetil-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se hace reaccionar la (S)-7-amino-5-(2,2,2-trifluor-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico de modo similar al descrito en el ejemplo 73, obteniéndose la (S)-2,2-dimetil-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco, [α] 589 = -13,9° (1,1% en CHCl₃), EM m/e (%): 550,5 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 90

(2RS)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación de la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y del ácido (2RS)-2-fluor-2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 502 (M+H)⁺.

Se obtiene el ácido (2RS)-2-fluor-2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico por una serie de reacciones similar a la que conduce al ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-

- 76 -

trifluor-etil)-malonámico [ejemplo 20 c)] sustituyendo el monoéster del ácido (2RS)-metil-malónico por el monoéster del ácido (2RS)-2-fluor-2-metil-malónico y sustituyendo la 2,2,2-trifluor-etilamina por la 3,3,4,4,4-pentafluor-butilamina [J. Fluorine Chemistry 55 (1), 85 (1991)].

Ejemplos 91 y 92

(2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida y

10 (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidr - 5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

La separación de 0,2 g de los dos isómeros de la (2RS)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
15 [b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida (ejemplo WG) se realiza por cromatografía HPLC preparativa en una columna quiral (CHIRALPAK® AD, con presión, caudal: 35 ml/min) empleando como eluyente una mezcla 4:1 de n-heptano y isopropanol. Se obtienen 23 mg [11% del rendimiento teórico, integridad óptica: >99,5% d.e., EM: m/e = 502 (M+H)⁺] del isómero que se eluye en primer lugar, la (2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida, y 22 mg [11% del rendimiento teórico, integridad óptica: >99,5% d.e.,
20 EM: m/e = 502 (M+H)⁺] del isómero que se eluye en último lugar, la (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-bu-
25 til)-malonamida, ambos en forma de espuma amarillenta.

Ejemplo 93

(2RS)-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación de la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y del ácido (2RS)-2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 484 (M+H)⁺.

10 Se obtiene el ácido (2RS)-2-metil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico por una serie de reacciones similar a la que conduce al ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico [ejemplo 20 c)] sustituyendo la 2,2,2-trifluor-etilamina por la 3,3,4,4,4-pentafluor-butil-
15 amina [J. Fluorine Chemistry 55 (1), 85 (1991)].

Ejemplo 94

2,2-dimetil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación de la (S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y del ácido 2,2-dimetil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 498 (M+H)⁺.

25 Se obtiene el ácido 2,2-dimetil-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonámico por una serie de reacciones similar a la que conduce al ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico [ejemplo 20 c)] sustituyendo el monoéster del

- 78 -

ácido (2RS)-metil-malónico por el monoéster del ácido 2,2-dimetil-malónico y sustituyendo la 2,2,2-trifluor-etilamina por la 3,3,4,4,4-pentafluor-butilamina.

Ejemplo 95

5 (2RS)-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-5-trifluormetanosul-
fonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la
reacción de la (2RS)-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-te-
10 trahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida [ejemplo 25] con el anhídrido
trifluormetanosulfónico proporciona el compuesto epigrafiado
en forma de espuma blanca; EM: m/e = 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

15 N-((3S)-5-Formyl-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la
acilación de la (2RS)-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-te-
20 trahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida con anhídrido acético y ácido
fórmico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de
espuma ligeramente amarilla; EM: m/e = 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

25 N-[(3S)-5-(2-fluor-acetil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,-
3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la

- 79 -

acilación de la (2RS)-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida con cloruro de fluoracetilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente
5 amarilla; EM: m/e = 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

(2RS)-metil-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoracetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

10 De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la acilación de la (2RS)-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida con anhídrido trifluoracético proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma
15 blanca; EM: m/e = 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

N-[(3S)-5-(2-metoxi-acetil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la acilación de la (2RS)-metil-N-((3S)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida con cloruro de metoxiacetilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente
25 amarilla; EM: m/e = 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

N-[(S)-5-metanosulfonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-me-

til-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) clorhidrato de la (S)-3-amino-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De modo similar al descrito en el ejemplo 25 a), la
5 alquilación del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-
[1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con el triflato
de 2,2,2-trifluoretilo y la posterior eliminación catalizada
por ácido del grupo tert-butoxicarbonilo proporcionan el
compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

10 b) (2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la
condensación del clorhidrato de la (S)-3-amino-1-(2,2,2-
15 trifluor-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
y del ácido (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto
epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: m/e = 491 (M+H)⁺.

c) N-[(S)-5-metanosulfonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-
20 etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-
(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la
reacción de la (2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-
etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-
25 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida con el anhídrido
metanosulfónico proporciona el compuesto epigrafiado en forma
de material amorfo de color blanco mate; EM: m/e = 567 (M-
H)⁻.

Ejemplo 101

(2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-5-trifluormetanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la reacción de la (2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida con el anhídrido trifluor-
10 metanosulfónico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de material amorfo blanco; EM: m/e = 623 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

(2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-5-(2,2,2-trifluor-acetil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 26, la reacción de la (2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida con el anhídrido trifluoracético proporciona el compuesto epigrafiado en forma
20 de sólido ligeramente amarillo; EM: m/e = 587 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

(S)-N-(5-metanosulfonil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

La alquilación del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con

- 82 -

yoduro de metilo, del modo descrito en el ejemplo 25 a), proporciona, después de la cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 3:1 de n-heptano y acetato de etilo, el (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-5 1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en forma de espuma ligeramente amarilla; EM: m/e = 292 (M+H)⁺.

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

Se enfría a 0°C una mezcla de 623 mg (3,4 mmoles) de 10 anhídrido metanosulfónico y 0,12 ml (0,7 mmoles) de N-etil-diisopropilamina y se trata con una solución de 200 mg (0,7 mmoles) de (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en 2 ml de diclorometano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a 15 temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Para la purificación se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con una solución saturada de carbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de clorhidrato amónico y agua, finalmente se seca con sulfato 20 sódico y se concentra. Para la purificación se cromatografía el material en bruto a través de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla 96:4 de diclorometano y acetato de etilo. Se obtienen 100 mg (40% del rendimiento teórico) del ((S)-5-metanosulfonil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-25 benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en forma de espuma blanca; EM: m/e = 370 (M+H)⁺.

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

Se trata una solución de 100 mg (0,27 mmoles) de ((S)-5-metanosulfonil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo en 5 ml de dioxano con 0,22 ml de ácido clorhídrico y se calienta en un matraz sellado a 50°C durante 1 hora. Para la purificación se evapora el disolvente a presión reducida y se somete el residuo a una destilación azeotrópica con tolueno. Después del secado a presión reducida se obtiene el clorhidrato de la (S)-3-amino-5-metanosulfonil-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en un rendimiento cuantitativo en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/e = 270 (M+H)⁺.

d) (S)-N-(5-metanosulfonil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación del clorhidrato de la (S)-3-amino-5-metanosulfonil-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y del ácido (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: m/e = 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

N-[(S)-5-(2,2-dimetil-propionil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

De modo similar al descrito en el ejemplo 103b), la

- 84 -

acilación del (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-
[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con cloruro
de pivaloilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de
sólido blanco; EM: $m/e = 376$ (M+H)⁺.

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

De modo similar al descrito en el ejemplo 103c), la
eliminación del grupo tert-butoxi-carbonilo del [(3S)-5-(2,2-
dimetil-propionil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-
10 [b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-butilo proporciona
el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: $m/e =$
276 (M+H)⁺.

c) N-[(S)-5-(2,2-dimetil-propionil)-1-metil-2-oxo-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-
15 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la
condensación del clorhidrato de la (S)-3-amino-5-(2,2-dime-
til-propionil)-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y del ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-maloná-
20 mico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma
blanca; EM: $m/e = 493$ (M+H)⁺.

Se obtiene el ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
malonámico por una serie de reacciones similar a la que
conduce al ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-maloná-
25 mico [ejemplo 20 c)] sustituyendo el monoéster del ácido
(2RS)-metil-malónico por el monoéster del ácido malónico.

Ejemplo 105

N-[(3S)-5-(2,2-dimetil-propionil)-1-metil-2-oxo-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación del clorhidrato de la (S)-3-amino-5-(2,2-dimetil-propionil)-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona y del ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico [ejemplo 20 c)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: m/e = 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

10 malonamida del 5-metil-4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetil
a) (S)-3-tert-butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de
15 ciclopropilmetilo

Se trata una solución de 350 mg (1,2 mmoles) de (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo [ejemplo 103a] en 10 ml de N,N-dimetilformamida sucesivamente con 1 g de dióxido de carbono
20 sólido, 237 mg (1,7 mmoles) de bromometil-ciclopropano y 626 mg (1,9 mmoles) de carbonato de cesio. Se agita la mezcla reaccionante a 80°C en un matraz sellado durante un fin de semana. Para la purificación se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en una mezcla de 30
25 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y concentra a presión reducida. Para la purificación se cromatografía el compuesto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente

una mezcla 3:1 de heptano y acetato de etilo. Se obtienen 410 mg (87% de la teoría) del (S)-3-tert-butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo en forma de goma blanca;

5 EM: m/e = 579 (M+OAc)⁺.

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

De modo similar al descrito en el ejemplo 103c), la
10 eliminación del grupo tert-butoxi-carbonilo del (S)-3-tert-butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla.

15 c) malonamida del 5-metil-4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación del clorhidrato del (S)-3-amino-5-metil-4-oxo-
20 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo y el ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico [ejemplo 20 c)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 579 (M+OAc)⁺.

25 **Ejemplo 107**

N-[(S)-5-acetil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) [(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahi-
dro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-butilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 25 a), la
alquilación del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-
5 [1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con triflato de
2,2,2-trifluoretilo proporciona, después de la cromatografía
a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla
98:2 de diclorometano y metanol, el compuesto epigrafiado en
forma de sólido blanco; EM: $m/e = 360 (M+H)^+$.

10 b) [(S)-5-acetil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-
butilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 103b, la
acilación del [(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-te-
15 trahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-
butilo con anhídrido acético proporciona el compuesto epigra-
fiado en forma de sólido blanco;

EM: $m/e = 419 (M+NH_4)^+$.

c) clorhidrato de la (S)-5-acetil-3-amino-1-(2,2,2-
20 trifluor-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De modo similar al descrito en el ejemplo 103c, la
eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo del [(S)-5-acetil-
2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-
[1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-butilo por acción del
25 ácido clorhídrico proporciona el compuesto epigrafiado en
forma de sólido ligeramente amarillo;

EM: $m/e = 302 (M+H)^+$.

d) N-[(S)-5-acetil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-
metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación del clorhidrato de la (S)-5-acetil-3-amino-1-
5 (2,2,2-trifluor-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

10 N-[(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) [(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-
15 carbamato de tert-butilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 103b, la acilación del [(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-butilo [ejemplo 107b] con cloruro de ciclopropano-carbonilo
20 proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo; EM: m/e = 428 (M+H)⁺.

b) clorhidrato de la (S)-3-amino-5-ciclopropanocarbonil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 103c, la eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo del [(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-bu-

- 89 -

tilo por acción del ácido clorhídrico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo; EM: $m/e = 328$ $(M+H)^+$.

c) N-[(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-tri-
5 fluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-
il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación del clorhidrato de la (S)-5-acetil-3-amino-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el
10 compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco;

EM: $m/e = 559$ $(M+H)^+$.

Ejemplo 109

15 4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo

a) (S)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-oxo-5-(2,2,2-tri-
20 fluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-
carboxilato de ciclopropilmetilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 106a, the reacción del [(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-butilo [ejemplo 107b] con dióxido de carbono y bromometil-ciclopropano en presencia de carbonato de cesio proporciona el
25 compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: $m/e = 475$ $(M+NH_4)^+$.

141

b) clorhidrato del (S)-3-amino-4-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 103c, la
5 eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo del (S)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo por acción del ácido clorhídrico proporciona el
compuesto epigrafiado en forma de espuma amarillenta que se
10 utiliza en la etapa siguiente sin más purificación ni caracterización.

c) 4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropil-
15 metilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la
condensación del clorhidrato del (S)-3-amino-4-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo y el ácido (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)]
20 proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/e = 647 (M+OAc)⁺.

Ejemplo 110

(2RS)-N-[(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
25 1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

/

142

- 91 -

De modo similar al descrito en el ejemplo 103b, la acilación del (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo [ejemplo 103a) con anhídrido acético proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 334 (M+H)⁺.

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

De modo similar al descrito en el ejemplo 103c, la eliminación del grupo tert-butoxi-carbonilo del [(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbamato de tert-butilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo;

EM: m/e = 234 (M+H)⁺.

c) (2RS)-N-[(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d), la condensación del clorhidrato de la (S)-5-acetil-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido 2-fluor-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca; EM: m/e = 483 (M+H)⁺.

Se obtiene el ácido (2RS)-2-fluor-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico mediante una serie de reacciones, similar a la que conduce al ácido (2RS)-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico [ejemplo 20 c)] sustituyendo el monoéster del ácido (2RS)-metil-malónico por el monoéster del ácido (2RS)-2-fluor-2-metil-malónico.

143

Ejemplo 111

N-[(S)-5-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

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

De modo similar al descrito en el ejemplo 52 a), la acetilación del (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con anhídrido
10 acético proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido gris; EM: m/e = 320 (M+H)⁺.

- b) (S)-5-acetil-3-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De modo similar al descrito en el ejemplo 25 a), la
15 alquilación del (S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con yoduro de etilo y la posterior eliminación catalizada por ácido del grupo tert-butoxicarbonilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso amarillento [EM: m/e =
20 248 (M+H)⁺] que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

- c) N-[(S)-5-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25 De modo similar al descrito en los ejemplos 20 d) y 27, la condensación de la (S)-5-acetil-3-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico proporciona el

compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

N-((S)-5-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en los ejemplos 20 d) y 27, la condensación de la (S)-5-acetil-3-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

N-[(S)-5-acetil-1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) (S)-5-acetil-3-amino-1-isopropil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De modo similar al descrito en el ejemplo 25 a), la alquilación del (S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con el 2-yodo-propano y la posterior eliminación catalizada por ácido del grupo tert-butoxicarbonilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso amarillento [EM: m/e = 262 (M+H)⁺] que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

b) N-[(S)-5-acetil-1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-

pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d) y 27, la condensación de la (S)-5-acetil-3-amino-1-isopropil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

N-[(S)-5-acetil-1-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) (S)-5-acetil-3-amino-1-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De modo similar al descrito en el ejemplo 25 a), la alquilación del (S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con bromuro de bencilo y la posterior eliminación catalizada por ácido del grupo tert-butoxicarbonilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo [EM: m/e = 310 (M+H)⁺] que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

b) N-[(S)-5-acetil-1-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d) y 27, la condensación de la (S)-5-acetil-3-amino-1-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo

25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: $m/e = 553 (M-H)^-$.

Ejemplo 115

N-[(S)-5-acetil-1-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
5 benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d) y 27, la condensación de la (S)-5-acetil-3-amino-1-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido (2RS)-
10 metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: $m/e = 539 (M-H)^-$.

Ejemplo 116

N-[(S)-5-acetil-1-(4-fluor-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-
15 hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,-
3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) (S)-5-acetil-3-amino-1-(4-fluor-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De modo similar al descrito en el ejemplo 25 a), la
20 alquilación del (S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbamato de tert-butilo con el bromuro de 4-fluor-bencilo y la posterior eliminación catalizada por ácido del grupo tert-butoxicarbonilo proporciona el compuesto epigrafiado en forma de espuma
25 blanca [EM: $m/e = 328 (M+H)^+$] que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

b) N-[(S)-5-acetil-1-(4-fluor-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2,2-dimetil-N'-

147

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d) y 27, la condensación de la (S)-5-acetil-3-amino-1-(4-fluor-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido 5 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 571 (M-H)⁻.

Ejemplo 117

N-((S)-5-acetil-1-(4-fluor-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-
10 hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,-
3,3-pentafluor-propil)-malonamida

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 d) y 27, la condensación de la (S)-5-acetil-3-amino-1-(4-fluor-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona y el ácido 15 (2RS)-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ver ejemplo 25 b)] proporciona el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM: m/e = 557 (M-H)⁻.

Ejemplos 118 y 119

N-[(S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-
20 [1,4]diazepin-3-il]-(2R o 2S)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propil)-malonamida y N-[(S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahi-
dro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2S o 2R)-metil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

La separación de 0,2 g de los dos isómeros de la de N-
25 [(S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida (ejemplo 52) se realiza por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna quiral (CHIRALPAK® AD,

presión: 15 bar, caudal: 35 ml/min) empleando como eluyente una mezcla 4:1 de n-heptano y isopropanol. Se obtienen 77 mg [35% de la teoría, integridad óptica: >99,5% d.e., EM: m/e = 449 (M-H)⁻] del isómero que se eluye en primer lugar, la (+)-
 5 N-[(S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2R o 2S)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, y 77 mg [35% de la teoría, integridad óptica: 99,4% d.e., EM: m/e = 449 (M-H)⁻] del isómero que se eluye en último lugar, la (-)-N-[(S)-1-acetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahi-
 10 dro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2S o 2R)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, ambos en forma de sólido blanco.

Ejemplos 120 y 121

N-[(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
 15 benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2R o 2S)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida y

N-[(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2S o 2R)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

20 La separación de 0,6 g de los dos isómeros de la N-[(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida (ejemplo 40) se realiza por cromatografía HPLC preparativa con una columna quiral (CHIRALPAK® AD,
 25 presión: 15 bar, caudal: 35 ml/min) empleando como eluyente una mezcla 4:1 de n-heptano y isopropanol. Se obtienen 220 mg (36,7% del rendimiento teórico, integridad óptica: >99,5% d.e.) del isómero que se eluye en primer lugar, la (+)-N-

[(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-
[1,4]diazepin-3-il]-(2R o 2S)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propil)-malonamida, y 247 mg (41,2% de la teoría, integridad
óptica: >99,5% d.e.) del isómero que se eluye en último
5 lugar, la (-)-N-[(S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahi-
dro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2S o 2R)-metil-N'-(
2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, ambos en forma de
sólido blanco.

De modo similar a los ejemplos descritos se obtienen
10 los compuestos siguientes:

Ejemplo 122

2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,

EM: m/e (%) = 484,5 (M+H)⁺, 100.

15 **Ejemplo 123**

(R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-diben-
zo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malona-
mida.

Ejemplo 124

20 (3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-
oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etilo.

EM: m/e (%) = 488,5 (M+H)⁺, 100.

Ejemplo 125

25 (R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-
5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malo-
namida

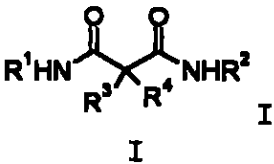
Se obtiene el compuesto epigrafiado [EM m/e (%): 452,3
(M+H⁺, 100)] de modo similar al descrito en el ejemplo 14

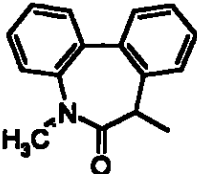
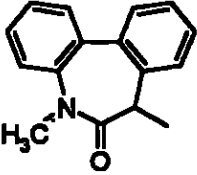
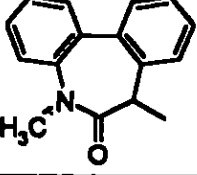
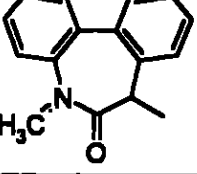
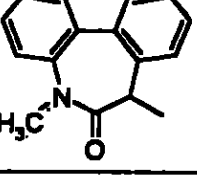
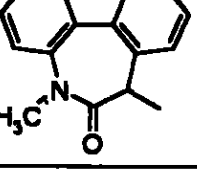
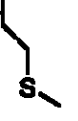
150

partiendo de la 3,3,3-trifluorpropilamina y del ácido (2S)-2-fluor-2-metil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-malonámico.

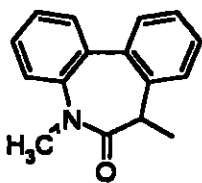
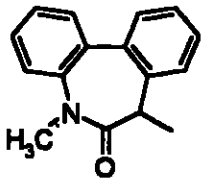
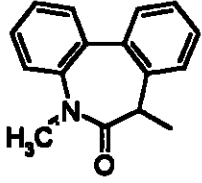
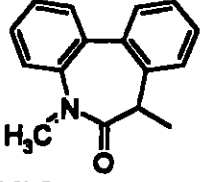
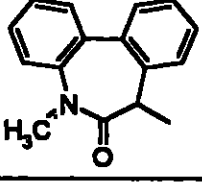
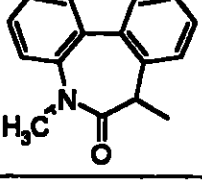
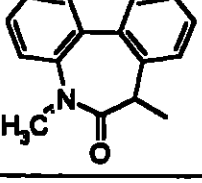
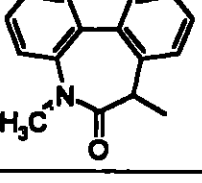
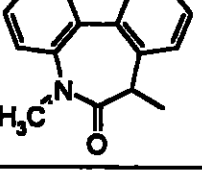
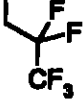
Tabla 2

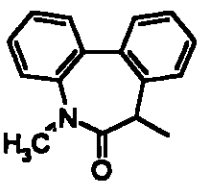
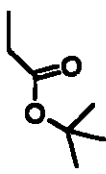
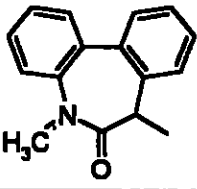
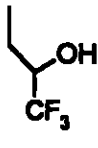
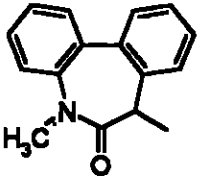
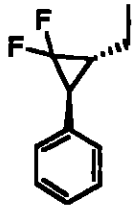
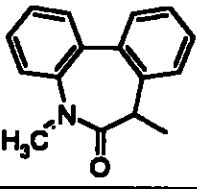
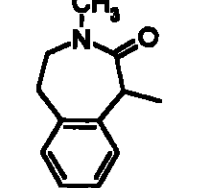
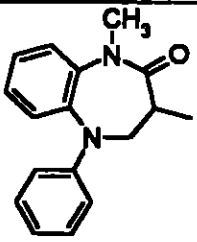
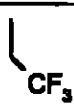
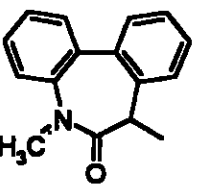
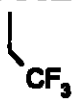
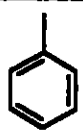
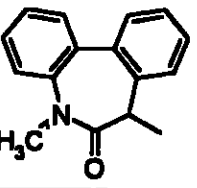
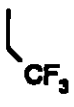
5

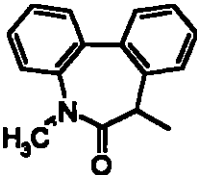
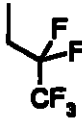
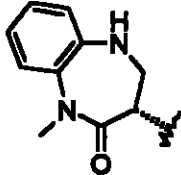
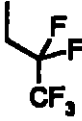
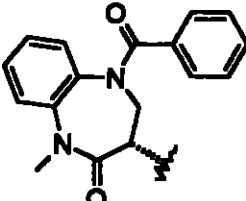
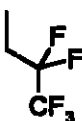
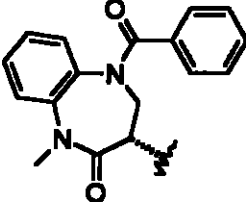
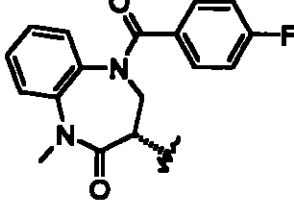
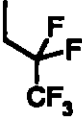
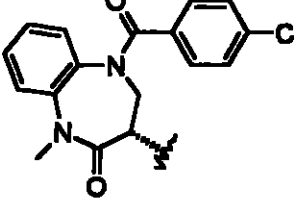
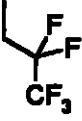
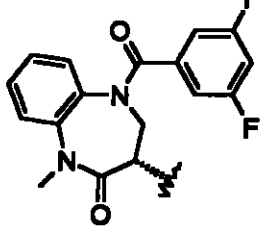
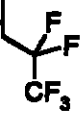
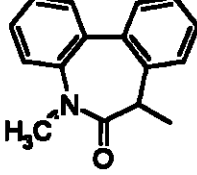
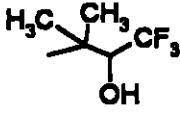


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ejemplo
		CH ₃	H	1
	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2
		CH ₃	H	3
		CH ₃	H	4
		CH ₃	H	5
		CH ₃	H	6

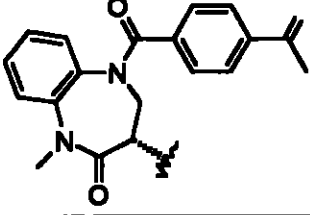
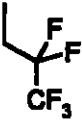
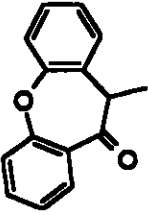
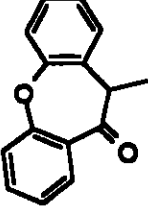
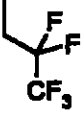
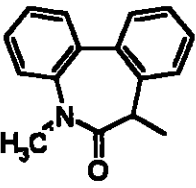
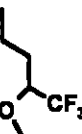
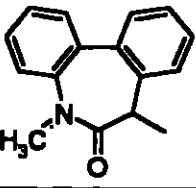
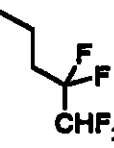
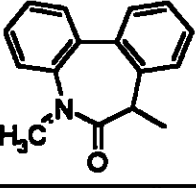
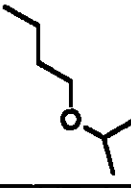
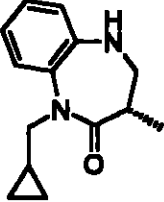
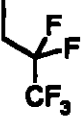
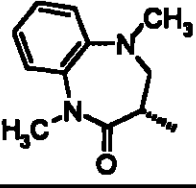
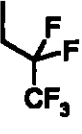
- 100 -

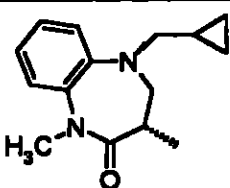
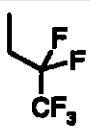
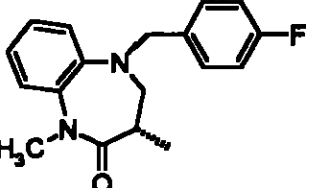
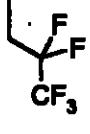
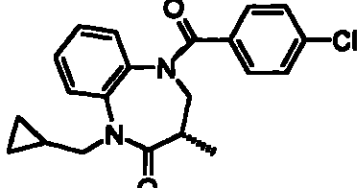
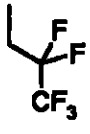
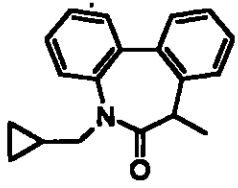
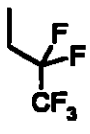
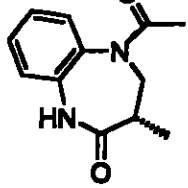
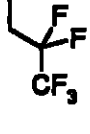
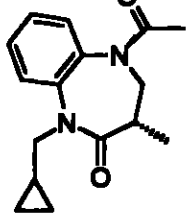
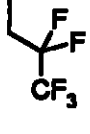
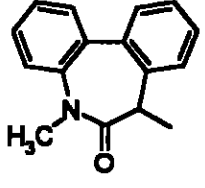
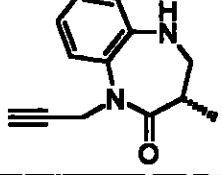
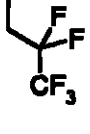
		CH ₃	H	7
		CH ₃	H	8
		CH ₃	H	9
		CH ₃	H	10
		CH ₃	H	11
		CH ₃	H	12
		CH ₃	H	13
		CH ₃	H	14
		CH ₃	H	15

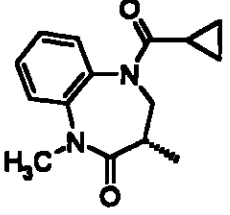
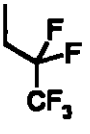
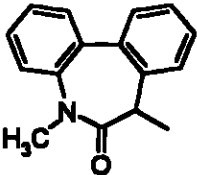
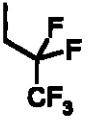
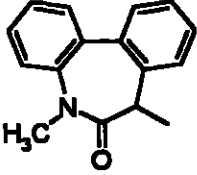
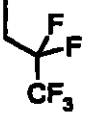
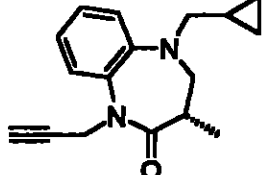
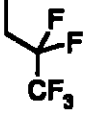
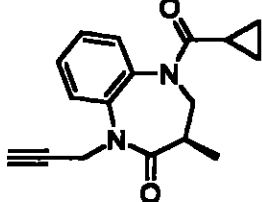
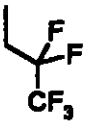
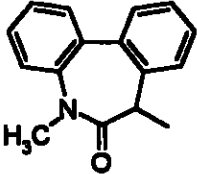
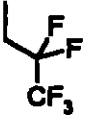
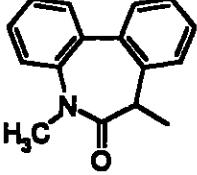
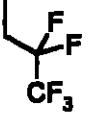
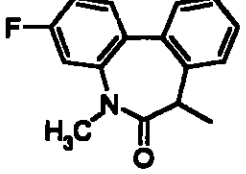
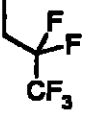
		CH ₃	H	16
		CH ₃	H	17
		CH ₃	H	18
		CH ₃	H	19
		CH ₃	H	20
		CH ₃	H	21
			H	22
		CH ₃	F	23

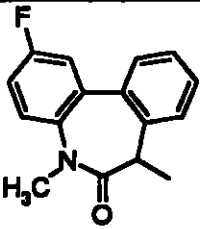
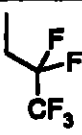
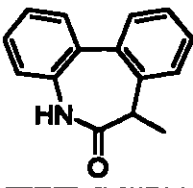
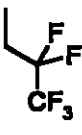
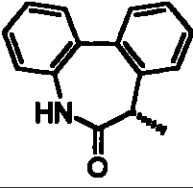
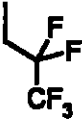
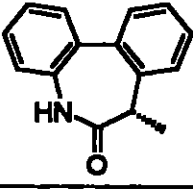
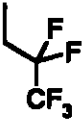
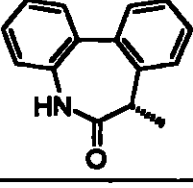
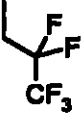
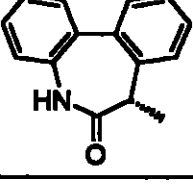
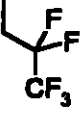
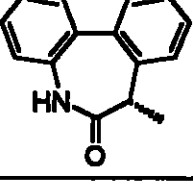
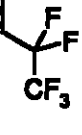
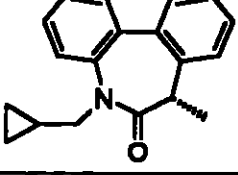
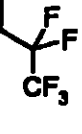
		CH ₃	F	24
		CH ₃	H	25
		CH ₃	H	26
		CH ₃	CH ₃	27
		CH ₃	H	28
		CH ₃	H	29
		CH ₃	H	30
		CH ₃	CH ₃	31

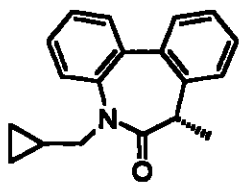
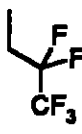
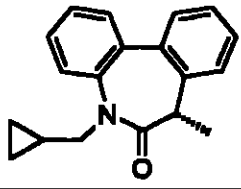
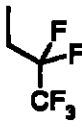
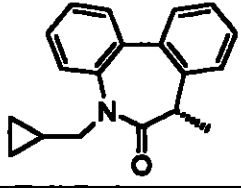
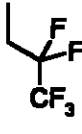
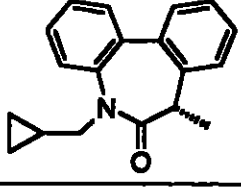
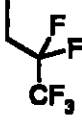
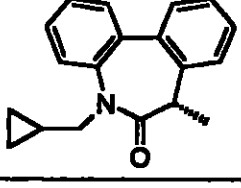
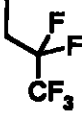
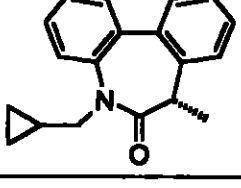
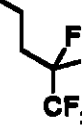
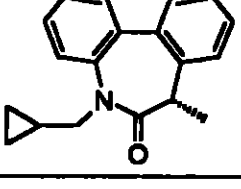
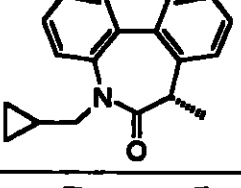
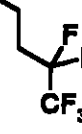
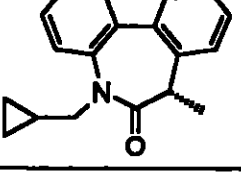
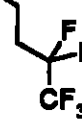
		CH ₃	F	32
		CH ₃	F	33
		CH ₃	F	34
		CH ₃	F	35
		CH ₃	F	36
		CH ₃	F	37
		CH ₃	F	38
		CH ₃	H	39

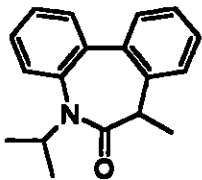
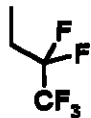
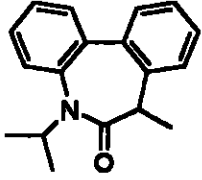
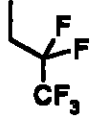
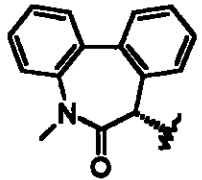
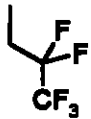
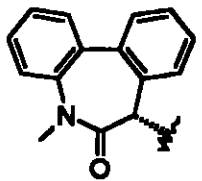
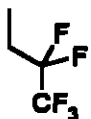
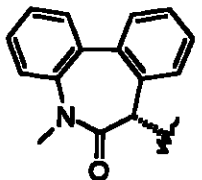
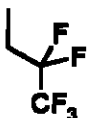
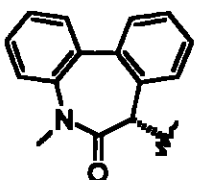
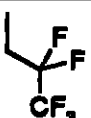
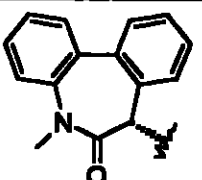
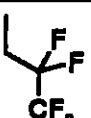
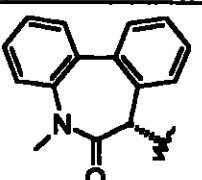
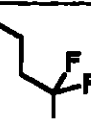
		CH ₃	H	40
		CH ₃	H	41
		CH ₃	H	42
		CH ₃	H	43
		CH ₃	H	44
		CH ₃	H	45
		CH ₃	H	46
		CH ₃	H	47

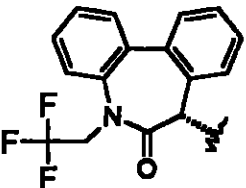
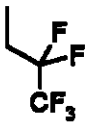
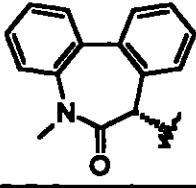
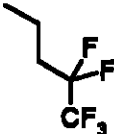
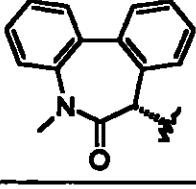
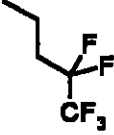
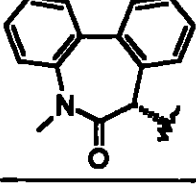
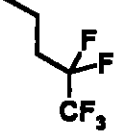
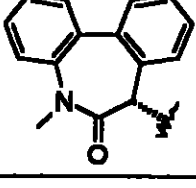
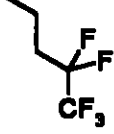
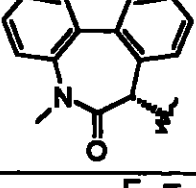
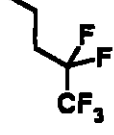
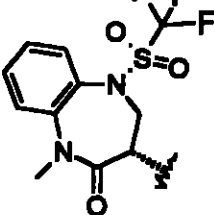
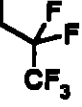
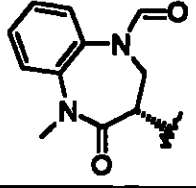
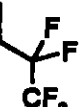
		CH ₃	H	48
		CH ₃	H	49
		CH ₃	H	50
		CH ₃	H	51
		CH ₃	H	52
		CH ₃	H	53
		CH ₃	H	54
		CH ₃	H	55

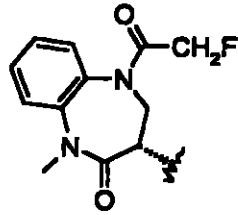
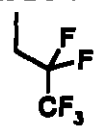
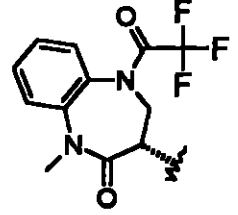
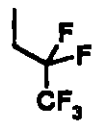
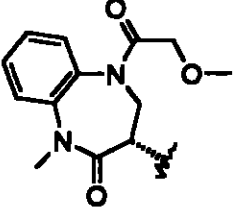
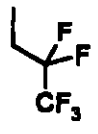
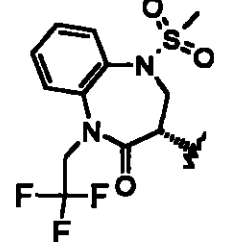
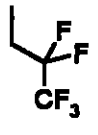
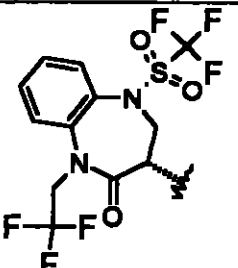
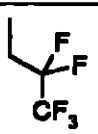
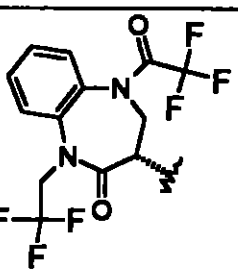
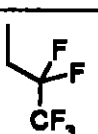
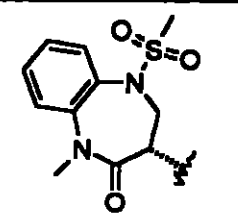
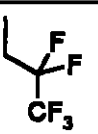
		CH ₃	H	56
		CH ₂ CH ₃	H	57
		CH (CH ₃) ₂	H	58
		CH ₃	H	59
		CH ₃	H	60
		H	H	61
		CH ₃	CH ₃	62
		CH ₃	H	63

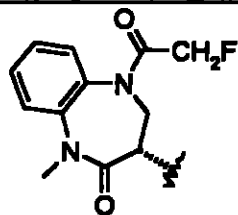
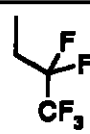
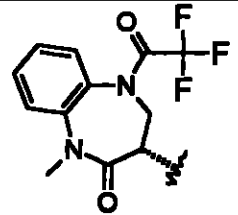
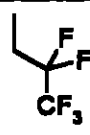
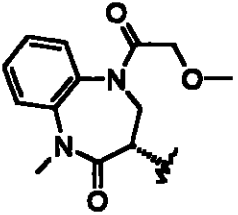
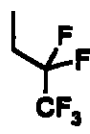
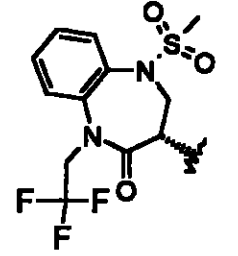
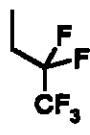
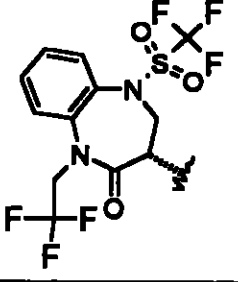
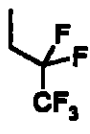
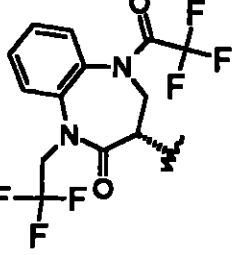
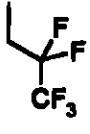
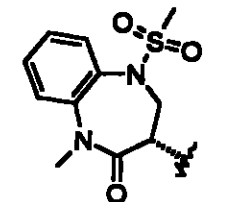
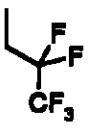
		CH ₃	H	64
		CH ₃	H	65
		H	H	66
		CH ₃	CH ₃	67
		OCH ₃	H	68
		—F	—CH ₃	69
		—F	—CH ₃	70
		H	H	71

		$\rightarrow\text{CH}_3$	H	72
		$\cdots\text{CH}_3$	H	73
		CH_3	CH_3	74
		$\rightarrow\text{F}$	$\cdots\text{CH}_3$	75
		OCH_3	H	76
		H	H	77
		CH_3	H	78
		CH_3	CH_3	79
		$\rightarrow\text{F}$	$\cdots\text{CH}_3$	80

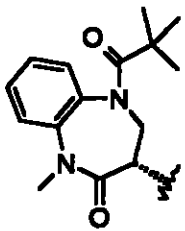
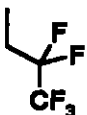
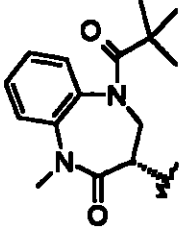
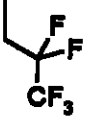
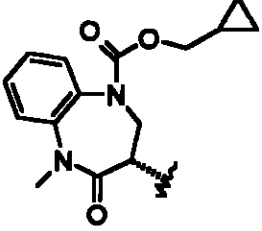
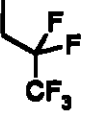
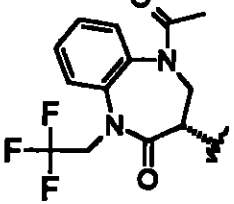
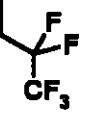
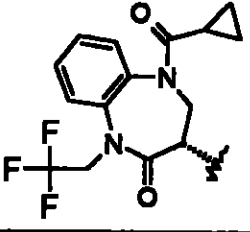
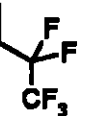
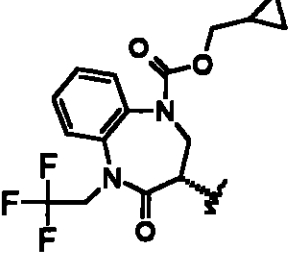
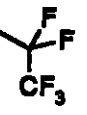
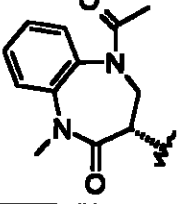
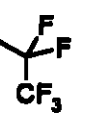
		H	CH ₃	81
		CH ₃	CH ₃	82
		H	H	83
		CH ₃	CH ₃	84
		---F	---CH_3	85
		---F	---CH_3	86
		OCH ₃	H	87
		H	H	88

		CH ₃	CH ₃	89
		F	CH ₃	90
		⤵F	⋯CH ₃	91
		⋯F	⤵CH ₃	92
		CH ₃	H	93
		CH ₃	CH ₃	94
		CH ₃	H	95
		CH ₃	H	96

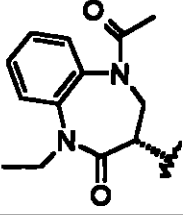
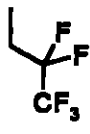
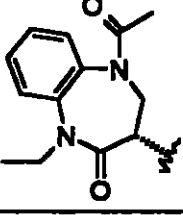
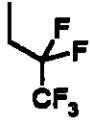
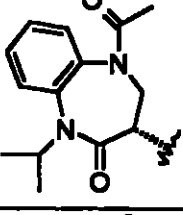
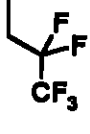
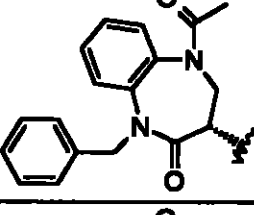
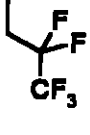
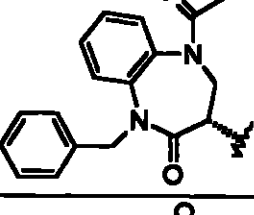
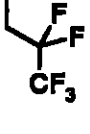
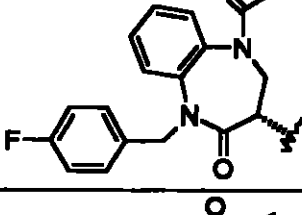
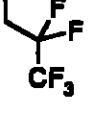
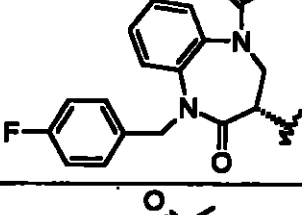
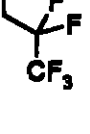
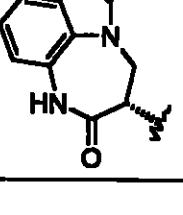
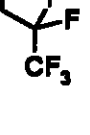
		CH ₃	H	97
		CH ₃	H	98
		CH ₃	H	99
		CH ₃	H	100
		CH ₃	H	101
		CH ₃	H	102
		CH ₃	H	103

		CH ₃	H	97
		CH ₃	H	98
		CH ₃	H	99
		CH ₃	H	100
		CH ₃	H	101
		CH ₃	H	102
		CH ₃	H	103

- 112 -

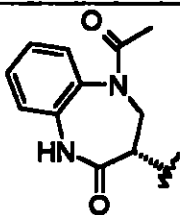
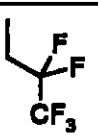
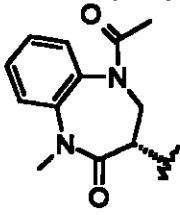
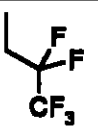
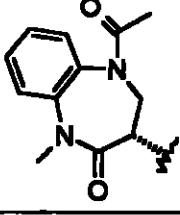
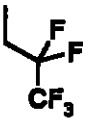
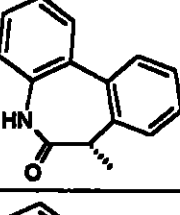
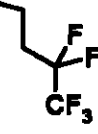
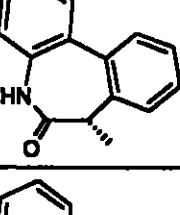
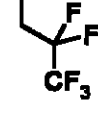
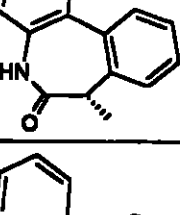
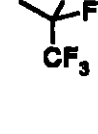
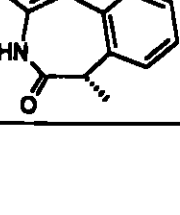
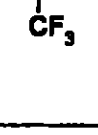
		H	H	104
		CH ₃	H	105
		CH ₃	H	106
		CH ₃	H	107
		CH ₃	H	108
		CH ₃	H	109
		F	CH ₃	110

- 113 -

		CH ₃	CH ₃	111
		CH ₃	H	112
		CH ₃	H	113
		CH ₃	CH ₃	114
		CH ₃	H	115
		CH ₃	CH ₃	116
		CH ₃	H	117
		-CH ₃	H	118

105

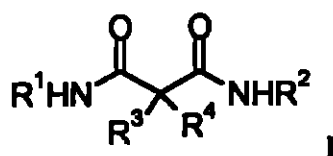
- 114 -

		$\cdots\text{CH}_3$	H	119
		$\leftarrow\text{CH}_3$	H	120
		$\cdots\text{CH}_3$	H	121
		CH_3	CH_3	122
		$\cdots\text{F}$	$\leftarrow\text{CH}_3$	123
		$\cdots\text{CH}_3$	$\leftarrow\text{F}$	124
		$\leftarrow\text{F}$	$\cdots\text{CH}_3$	125

165

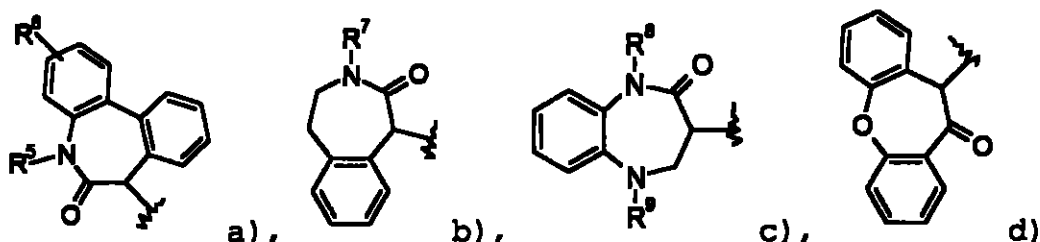
Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R^1 es uno de los grupos siguientes



R^2 es alquilo inferior, alquinilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$ alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$,
 10 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$, $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O-}$ alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-halógeno}$, o es $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo}$, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo, halógeno y CF_3 ;

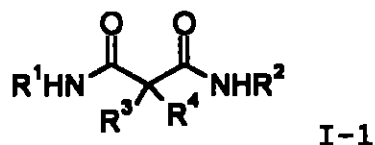
15 R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o hidroxilo;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo o halógeno;

20 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo}$;

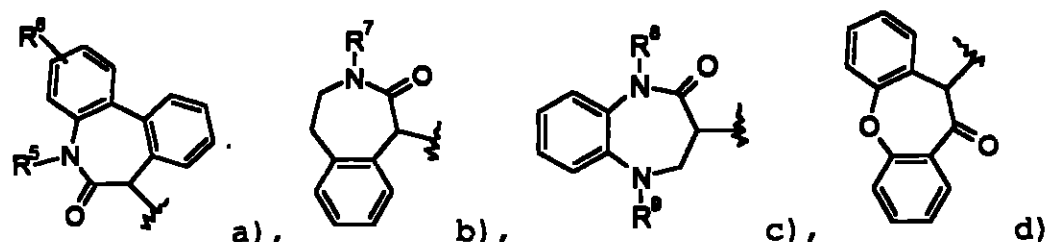
- R^6 es hidrógeno o halógeno;
 R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;
 R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, alquinilo inferior,
 $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcio-
 5 nalmente sustituido por halógeno;
 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo in-
 ferior, $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)$ -cicloal-
 quilo, $-C(O)-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -
 cicloalquilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por
 10 uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo for-
 mado por halógeno y $-C(O)O$ -alquilo inferior, o es $-S(O)_2$ -
 alquilo inferior, $-S(O)_2-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o es
 $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 15 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas,
 los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las
 mezclas diastereoméricas de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general



20 en la que

R^1 es uno de los grupos siguientes



- R^2 es alquilo inferior, alquinilo inferior, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n-S$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CR'R'')_n-CF_3$, $-(CR'R'')_n-CHF_2$, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo, halógeno y CF_3 ;
- R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o hidroxí;
- R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o halógeno;
- R^5 es alquilo inferior o $-(CH_2)_2$ -cicloalquilo;
- R^6 es hidrógeno o halógeno;
- R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, alquinilo inferior o $-(CH_2)_2$ -cicloalquilo;
- R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -cicloalquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, fenilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por

- 118 -

halógeno y $-C(O)O$ -alquilo inferior, o es $(CH)_2$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas,
5 los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las mezclas diastereoméricas de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R^1 es a).

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
10 3, en los que R^2 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por CF_3 .

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

N-ciclopropilmetil-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-
15 dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida o
2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N'-(1-trifluormetil-ciclopropilmetil)-malona-
mida.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
20 2, en la que R^2 es alquilo inferior, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior o $-(CH_2)_n-S$ -alquilo inferior.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
25 il)-N'-(2-metoxietil)-malonamida,
2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
il)-N'-(2-metiltioetil)-malonamida,
2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

120

- il)-N'-(3-metoxi-propil)-malonamida,
 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-propil-malonamida o
 2-fluor-2-metil-N-(3-metil-butil)-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida.

8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que R^2 es $-(CR'R'')_n-CH_3$ o $-(CR'R'')_n-CHF_2$.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

- 10 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluoretil)-malonamida,
 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,
 20 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-butil)-malonamida,
 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-3-metoxi-butil)-malonamida,
 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,
 25 N-(5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- 2-metil-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(-)-2-metoxi-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(2R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
- 10 [b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 15 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-ma-
- 25 lonamida,
(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-azepin-7-il)-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- 10 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- (R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,
- 15 N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
- 20 N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 2,2-dimetil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- (2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 25 namida,
- (2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-metoxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida o

- 5 2,2-dimetil-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es b).

- 10 11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, dicho compuesto es
2-metil-N-(3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida.

- 15 12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es c).

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, en la que R² es -(CR'R'')_n-CF₃.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos compuestos son:

- 20 2-metil-N-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-((3S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
25 N-[(3S)-5-(4-fluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-

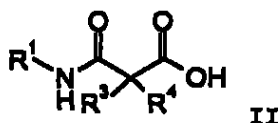
- 124 -

- (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 (2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-5-trifluor-
 metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-
 il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 5 malonamida del 5-metil-4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-penta-
 fluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-
 benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
 N-[(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-
 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-
 10 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
 4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-pro-
 pionilamino]-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-ben-
 zo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
 N-[(S)-5-acetil-1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-
 15 zo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
 fluor-propil)-malonamida o
 N-[(S)-5-acetil-1-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-
 [b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
 propil)-malonamida.
- 20 15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
 1, en la que R¹ es d).
16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
 15, dichos compuestos son:
- 2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-
 25 (2,2,2-trifluor-etil)-malonamida o
 2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-
 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.
17. Un proceso para la obtención de un compuesto de la

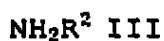
126

fórmula I ya definido en las reivindicaciones 1 - 16, dicho proceso consiste en:

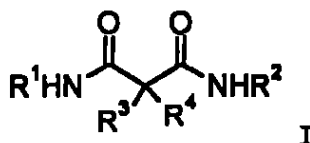
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



5 con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que $\text{R}^1 - \text{R}^4$ tienen los significados descritos anteriormente y,

si se desea, se convierten los compuestos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en el supuesto de que se obtenga
15 mediante un proceso reivindicado en reivindicación 14 o por un método equivalente.

19. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 20. Un medicamento según la reivindicación 19 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

TRADUCCION OFICIAL No. 11190

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma Inglés bajo el No. 2004/318 por el notario Peter Kuster, el 07-07.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21870, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster**3. Actuando en calidad de notario público****4. Lleva el sello del mencionado notario****Certificado****5. en Basel (Basilea)**

6. el 8 de julio de 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt**8. bajo el No. 7044/11227****9. Sello****10. Firma**

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de febrero de 2006

C. 1007

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 Resolución No. 599 M.Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Los *bbz111*
Anaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2006 FEB 23 P 1:55

Los
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-02-21-133
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21870

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este día 07-07-2004 (día siete de julio de dos mil cuatro)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2004 No. 318

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso 21870

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Alexander Flohr, químico, ciudadano alemán
Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Suiza

Guido Galley, químico, ciudadano alemán
Katzenbuckelweg 14, D-79618 Rheinfelden, Alemania

Roland Jakob-Roetne, químico, ciudadano alemán
Oberer Baselblick 37, D-79594 Inzlingen, Alemania

Eric Argiros Kltas, químico, ciudadano australiano
Eichbergweg 4, CH-4147 Aesch, Suiza

Jens-Uwe Peters, químico, ciudadano alemán
Winkelmatten 8, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Wolfgang Wostl, químico, ciudadano alemán
Im Strict 2, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de malonamida que bloquean la actividad de la gama-secretasa

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>Pais</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	09.09.2003	03019683.6

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los

países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

**Firmado en Basilea, Suiza
el 1 de julio de 2004**

(firma: ilegible)	Alexander Flohr
(firma: ilegible)	Guido Galley
(firma: ilegible)	Roland Jakob-Roetne
(firma: ilegible)	Eric Argirios Kitas
(firma: ilegible)	Jens-Uwe Peters
(firma: ilegible)	Wolfgang Wostl

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

**Alexander Flohr, Guido Galley, Roland Jakob-Roetne,
Eric Argirios Kitas, Jens-Uwe Peters, Wolfgang Wostl
todos químicos**

**empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.**

Basilea, Suiza (ilegible)

No. n'096

(firma: ilegible)

Heidi Fischer

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de febrero de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Case 21870

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basel/Switzerland.

Basel, Switzerland

07-07-2004 (seventh day of July two thousand and four)

Dr. P. Kuster
M. K.

Dr. Peter Kuster
 Advokat und Notar
 Peterskirchplatz 12
 Postfach
 CH-4001 Basel

Loc. Prot. 2004 No. 318

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

3. in seiner Eigenschaft als

4. sie ist versehen mit dem Siegel / Stempel des (der)

Bestätigt

- 8. Juli 2004

5. in Basel (Bâle)

6. am

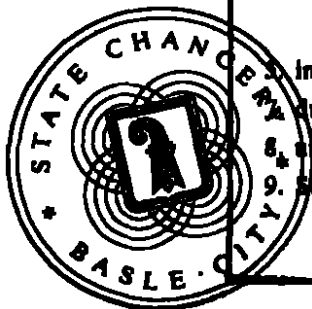
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr.

9. Siegel / Stempel:

10. Unterschrift:

Heidi Fischer



Assignment

I/WE, the undersigned

Alexander Flohr, chemist, a German citizen

~~St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel, Switzerland~~ Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland

Guido Galley, chemist, a German citizen

Katzenbuckelweg 14, D-79618 Rheinfelden, Germany

Roland Jakob-Roetne, chemist, a German citizen

Oberer Baselblick 37, D-79594 Inzlingen, Germany

Eric Argiros Kitas, chemist, an Australian citizen

Eichbergweg 4, CH-4147 Aesch, Switzerland

Jens-Uwe Peters, chemist, a German citizen

~~Bertlingen 14, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany~~ Winkelmatten 8, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Wolfgang Wostl, chemist, a German citizen

Im Strick 2, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Malonamide derivatives blocking the Activity of Gama-Secretase

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
Europe	09.09.2003	03019683.6

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

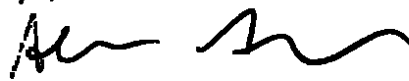
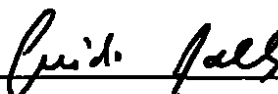
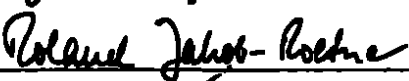
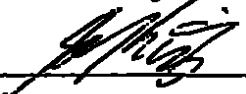
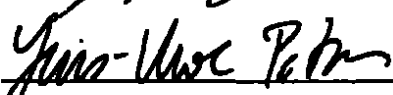
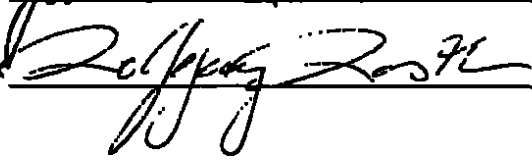
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

185

Signed at Basle, Switzerland
on July 1, 2004

	Alexander Flohr
	Guido Galley
	Roland Jakob-Roetne
	Eric Argirios Kitis
	Jens-Uwe Peters
	Wolfgang Wostl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Alexander Flohr, Guido Galley, Roland Jakob-Roetne,
Eric Argirios Kitis, Jens-Uwe Peters, Wolfgang Wostl
all chemists

in the employ of P. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

No.

n°096

6 JUL 2004


Heidi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basle-City

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X] **MODELO DE UTILIDAD []**

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] **INCOMPLETA []**

DISEÑO INDUSTRIAL []

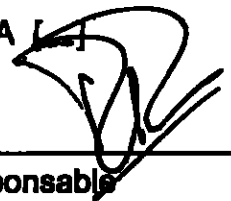
- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] **INCOMPLETA []**

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] **INCOMPLETA []**


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 187

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 18272
	Solicitud internacional	EP2004/009700
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	290
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

17 ABR. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos