



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

06-34536

54 TÍTULO

"DERIVADOS DE DIBENZO-AZEPIN Y BENZO-DIAZEPIN SUSTITUIDOS
UTILES COMO INHIBIDORES DE GANSA-SECRETASA.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 223/18, 243/12, 409/12, A61K31/55,
31/5513, A61P25/28

71 SOLICITANTE

F. HOFFMANN LA ROCHE A.G

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLORENDA RICAURTE
T.P 53 215

22 BOGOTÁ, D C

-7 ABR 2006

BL

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-034638-00000-0000 Fea 2008-04-07 19:03:21
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEMII Evt 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 140

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

06-05-2006

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 3284270 Fax 6069701 E mail jlcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre ALICIA LLOREDICAURTE Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º Bogotá Colombia Teléfono 3284270 Fax 6069701 E mail jlcco@lloredacamacho.com		C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39 690 713 TP 53 215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre FLOHR Alexander GALLEY Guido JAKOB ROETNE Roland KITAS Eric Argiros PETERS Jens-Uwe y WOSTL Wolfgang Dirección Passwangstrasse 3 CH-4153 Reinach Katzenbuckelweg 14 79618 Rheinfelden Oberer Baselblick 37 79594 Inzlingen Eichbergweg 4 CH 4147Aesch Winkelmaten 8 D 79639 Grenzach Wyhlen e Im Strick 2 79639 Grenzach Wyhlen Nacionalidad o Domicilio Suiza y Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2004/010821</u> Fecha <u>27/09/04</u> Publicación Internacional No <u>WO 2005/040126 A1</u> Fecha <u>06/05/05</u>			
6 Título (54) DERIVADOS DE DIBENZO-AZEPIN Y BENZO DIAZEPIN SUSTITUIDOS UTILES COMO INHIBIDORES DE GAMMA-SECRETASA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 223/18, 243/12, 409/12, A61K 31/55, 31/5513 A61P 25/123			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 06 10 2003	(31) Número de Solicitud 03022850 0
9 Comprobante de Pago No <u>06-20 835</u> Fecha <u>15 de Marzo de 2006</u>			

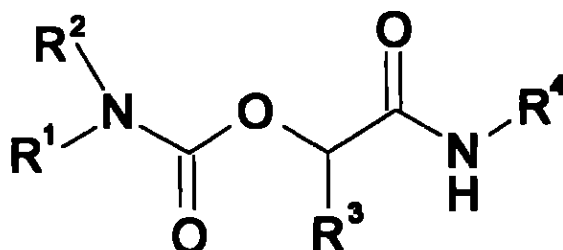
10

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 del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones)
- ☒ Copia del Reporte Examen Preliminar Internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del Reporte Examen 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 como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones

FIGURA CARACTERISTICA.

11



I

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

ALICIA ELÓREDA RICAURTE

FIRMA

C 39 690 713 Usaquén T F 532 15 13

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 20,835
FECHA MARZO 15 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-034638- -00000-0000 Fece 2006-04-07 19:03:21
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEMII Evs 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios. 140

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLORED A Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36588902	15/03/2006	5,504,000 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 _____

2

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 esta 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 presente -

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 confiendo a ALICIA LLOREDTA 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 Pais Suiza

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el Lic iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

4 Lleva el sello del mencionado notario

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

Cancilleria de Estado

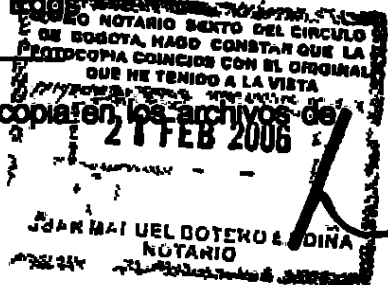
Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Egger

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

Bogotá 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea
Maria Mercedes Uricoechea T
Traductora Juramentada
Resolucion 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

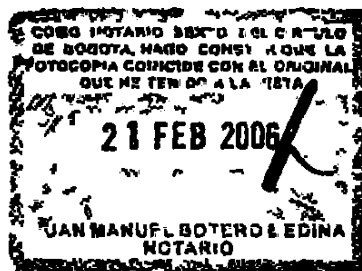
758651

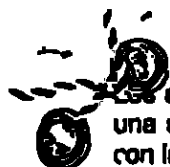
Mano Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12 12

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



 Los 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 párrafo 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 creyeren 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

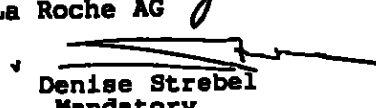
The undersigned **F HOFFMANN-LA ROCHE AG** a
corporation organized and existing under the laws of
Switzerland

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ** of Bogotá 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 further powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or 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 *11th day of August 2008*
F Hoffmann-La Roche AG
 
Fridolin Klausner Denise Strebel
Holder of procuration Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004 compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel ambos de nacionalidad suiza y residentes en Suiza de quien me consta que firmó el anterior documento y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandato 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 periodo 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 pie 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 19 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

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

Notary Public (Notario Público)

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

Dr. P. Kuster
Notar

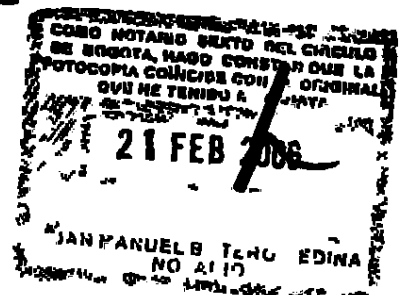
17 08 2004

2 Fr

Dr. PETER KUSTER

Alig. Prot. - 1 No. 20

Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel



6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Law of 1961)

1. This is a (type of document)

This is a (type of document)

2. is signed by

3. in his/her name

4. and certified by the seal of the

Certified

18. Aug 2004

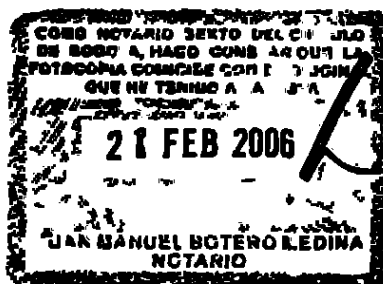
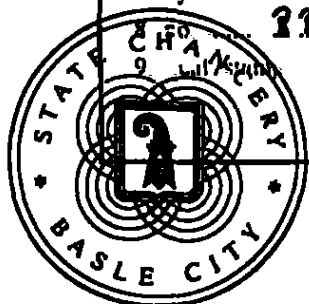
5. in the (state)

6. on

7. by the (title) of the Canton of Basel Stadt

8835 / 10226

10. Signature



FOLIO 8 PUBLICACION
FOLIOS 9/10 TERCERO



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in the U.S.A.

Expediente No		06034536	No de Folia
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	4	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones: Sobre Con Arte Final			

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2004/010821

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D223/18 C07D243/12 C07D409/12 A61K31/55 A61K31/5513
A61P25/28

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)

IPC7 C07D A61K A61P

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 EMBASE, MEDLINE, BIOSIS Dato BEILSTEIN 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.
Y	WO 01/77086 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 18 de octubre de 2001 (2001 10-18) página 133 líneas 25 32 reivindicaciones 1,2 12 18-20 ejemplo 9 —	1 21
Y	WO 01/92235 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 6 de diciembre de 2001 (2001 12-06) ejemplos página 170 línea 33 página 171 línea 2 reivindicaciones 1 22 24 —	1 21
Y	WO 00/38618 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 6 de julio de 2000 (2000-07-06) ejemplos página 182 líneas 26-33 reivindicaciones 1,22 24 —	1 21

☒ 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

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

T 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

& documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

9 de marzo de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

21/03/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31 70) 340-3016

Funcionario autorizado

van Voorst tot Voorst, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/010821

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P Y	WO 2004/069826 A (F HOFFMANN LA ROCHE AG) 19 de agosto de 2004 (2004-08 19) ejemplos página 15 página 16 reivindicaciones 1 7 10 18 20 _____	1 21

10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 INFORMACIÓN EN MIEMBROS FAMILIA DE PATENTES

Solicitud Internacional No
 PCT/EP2004/010821

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
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	2004138201 A1	15-07-2004
			US	2002025955 A1	28-02-2002
WO 0192235	A	06-12-2001	AU	6665901 A	11-12-2001
			BR	0106717 A	16-04-2002
			CA	2379445 A1	06-12-2001
			CN	1386118 A	18-12-2002
			EP	1268450 A1	02-01-2003
			MX	PA02000862 A	14-07-2003
			NO	20020403 A	05-03-2002
			NZ	516746 A	27-02-2004
			WO	0192235 A1	06-12-2001
			US	2003119815 A1	26-06-2003
			US	2002137737 A1	26-09-2002
WO 0038618	A	06-07-2000	AU	778005 B2	11-11-2004
			AU	2059200 A	31-07-2000
			BR	9917082 A	06-11-2001
			CA	2347671 A1	06-07-2000
			CN	1311779 A	05-09-2001
			EP	1313426 A2	28-05-2003
			JP	2003526603 T	09-09-2003
			JP	2003523932 T	12-08-2003
			NO	20012984 A	15-06-2001
			WO	0038618 A2	06-07-2000
WO 2004069825	A	19-08-2004	WO	2004069826 A1	19-08-2004
			US	2004220222 A1	04-11-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/010821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/18 C07D243/12 C07D409/12 A61K31/55 A61K31/5513
A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS BEILSTEIN 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.
Y	WO 01/77086 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 18 October 2001 (2001-10-18) page 133 lines 25-32, claims 1 2 12 18-20, example 9	1-21
Y	WO 01/92235 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 6 December 2001 (2001-12-06) examples page 170 line 33 - page 171, line 2, claims 1,22-24	1-21
Y	WO 00/38618 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 6 July 2000 (2000-07-06) examples page 182 lines 26-33, claims 1 22-24 -/-	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E⁺ earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority 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 meansP⁺ document published prior to the international filing date but later than the priority date claimedT⁺ 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 inventionX⁺ 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 aloneY⁺ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2005

Date of mailing of the international search report

21/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

12

International Application No
PCT/EP2004/010821

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Callon of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P Y	WO 2004/069826 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 19 August 2004 (2004-08-19) examples, page 15 - page 16, <u>claims</u> 1-7,10,18-20	1-21

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010821

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 2004138201 A1	15-07-2004
			US 2002025955 A1	28-02-2002
WO 0192235	A	06-12-2001	AU 6665901 A	11-12-2001
			BR 0106717 A	16-04-2002
			CA 2379445 A1	06-12-2001
			CN 1386118 A	18-12-2002
			EP 1268450 A1	02-01-2003
			MX PA02000862 A	14-07-2003
			NO 20020403 A	05-03-2002
			NZ 516746 A	27-02-2004
			WO 0192235 A1	06-12-2001
			US 2003119815 A1	26-06-2003
			US 2002137737 A1	26-09-2002
WO 0038618	A	06-07-2000	AU 778005 B2	11-11-2004
			AU 2059200 A	31-07-2000
			BR 9917082 A	06-11-2001
			CA 2347671 A1	06-07-2000
			CN 1311779 A	05-09-2001
			EP 1313426 A2	28-05-2003
			JP 2003526603 T	09-09-2003
			JP 2003523932 T	12-08-2003
			NO 20012984 A	15-06-2001
			WO 0038618 A2	06-07-2000
WO 2004069826	A	19-08-2004	WO 2004069826 A1	19-08-2004
			US 2004220222 A1	04-11-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
6 de Mayo de 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/040126 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 223/18,
243/12, 409/12, A61K 31/55, 31/5513, A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP2004/010821

(22) Fecha de Registro Internacional 27 de Septiembre de 2004
(27.09.2004)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
03022650.0 6 de Octubre de 2003 (06.10.2003) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto
Estados Unidos): F.HOFFMANN LA ROCHE AG
[CH/CH] Grenzachstrasse 124 CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): FLOHR, Alexander
[DE/CH] St. Galler-Ring 142, CH-4054 Basel (CH). GALLEY
Gaulo [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 Aesch (CH). PETERS, Jens-Uwe
[DE/DE] Bertlingen 14, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).
WOSTL, Wolfgang [DE/DE] Im Strick 2, 79639 Grenzach
Wyhlen (DE).

(74)Agente: POPPE, Regina Grenzachstrasse 124 CH
4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección nacional requerida): 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

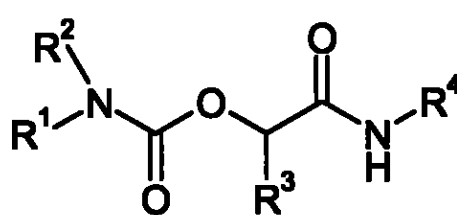
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT

(54)Título DERIVADOS DE DIBENZO-AZEPIN Y BENZO-DIAZEPIN SUSTITUIDOS UTILES COMO INHIBIDORES DE GAMMA-SECRETASA



(57) Resumen La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general en donde R¹ es -(CHR)^q-arilo o -(CHR)^q-heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF₃ o halógeno, o es alquilo inferior, alqueno inferior -(CH₂)_n-Si(CH₃)₃, (CH₂)_n-O-alquilo inferior -(CH₂)_n-S-alquilo inferior -(CH₂)_n-cicloalquilo, (CH₂)_n-[CH(OH)]_m-(CF₂)_p-CH₂F₍₁₋₆₎, o es -(CH₂)_n-CR₂-CF₃, en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo. R es hidrógeno o alquilo inferior, n es 1, 2, 3, m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, q es 0, 1, 2 ó 3. R² es hidrógeno o alquilo inferior, R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)₂CF₃, CF₃, CHF₂, CF₃, CHF₂, CH₂F o es arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituidos por halógeno, o es -(CH₂)_nNR⁵R⁶ en donde R⁵ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior, R⁴ es uno de los

siguientes grupos en donde R⁷ es hidrógeno, alquilo inferior -(CH₂)_n-CF₃ o -(CH₂)_n-cicloalquilo, R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior -C(O)-fenilo, -C(O)-alquilo inferior -C(O)O-(CH₂)_n-cicloalquilo -C(O)O-(CH₂)_n-alquilo inferior -C(O)NH-(CH₂)_n-alquilo inferior o -C(O)NH-(CH₂)_n-cicloalquilo, R⁹ es hidrógeno, alquilo inferior -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-CF₃, y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/040126 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 223/18
243/12 409/12, A61K 31/55 31/5513, A61P 25/28

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

(21) International Application Number
PCT/EP2004/010821

(22) International Filing Date:
27 September 2004 (27.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 03022650.0 (6 October 2003 (06.10.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F HOFF
MAN LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH)

(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 Baselsblick 37 79594 Inzlingen (DE) KITAS
Eric, Argirios [AU/CH] Eichbergweg 4, CH-4147
Aesch (CH) PETERS, Jens-Uwe [DE/DE] Bertlingen
14, 79639 Grenzach Wyhlen (DE) WOSTL, Wolfgang
[DE/DE] Im Strick 2 79639 Grenzach Wyhlen (DE).

(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, GR, GU, HK, HN, 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, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

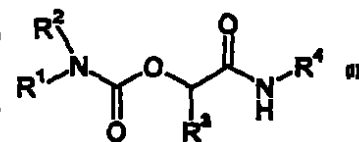
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

Published.

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title. SUBSTITUTED DIBENZO-AZEPINE AND BENZO-DIAZEPINE DERIVATIVES USEFUL AS GAMMA SECRE-
TASE INHIBITORS

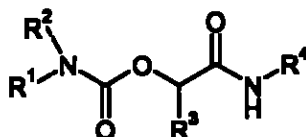


(57) Abstract. The present invention relates to compounds of the general formula
(I) wherein R¹ is (CHR)_n-aryl or -(CHR)_n-heteroaryl which are unsubstituted or
mono, di or tri substituted by lower alkyl, lower alkoxy, CF₃ or halogen, or is lower
alkyl, lower alkenyl, -(CH₂)_n-Si(CH₃)₃, -(CH₂)_n-O-lower alkyl, -(CH₂)_n-S-lower alkyl,
(CH₂)_n-cycloalkyl, (CH₂)_n-[CH(OH)]_m-(CF₃)_p-CH₂F_(3-q), or is (CH₂)_n-CR₂-CF₃, wherein
the two R radicals form together with the carbon atom a cycloalkyl ring. R is hydrogen or lower alkyl. n is 1, 2 or 3. m is 0 or
1. p is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6. q is 0, 1, 2 or 3. R² is hydrogen or lower alkyl. R³ is hydrogen, lower alkyl, -CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₃,
(CH₂)₂CF₃, CF₃, CHF₂, CF₃, CHF₂, CH₂F or is aryl, optionally mono, di or tri-substituted by halogen, or is (CH₂)_nNR⁵R⁶ wherein
R⁵ and R⁶ are independently from each other hydrogen or lower alkyl. R is one of the following groups wherein R⁷ is hydrogen,
lower alkyl, -(CH₂)_n-CF₃ or -(CH₂)_n-cycloalkyl. R₄ is hydrogen, lower alkyl, -C(O)-phenyl, -C(O)-lower alkyl, -C(O)O-(CH₂)_n-
cycloalkyl, -C(O)O-(CH₂)_n-lower alkyl, -C(O)NH-(CH₂)_n-lower alkyl or -C(O)NH(CH₂)_n-Cycloalkyl. R⁹ is hydrogen, lower alkyl,
(CH₂)_n-cycloalkyl or -(CH₂)_n-CF₃, and to pharmaceutically suitable acid addition salts, optically pure enantiomers, racemates or
diastereomeric mixtures thereof for the treatment of Alzheimer's disease.

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

Reivindicaciones

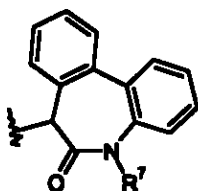
1 Compuestos de fórmula general



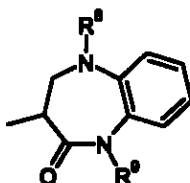
I

en donde

- 5 R^1 es $-(\text{CHR}')_q$ -arilo o $-(\text{CHR}')_q$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono di- o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoilo inferior CF_3 o halógeno, o es alquilo inferior alqueno inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-alquilo inferior}$ $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-alquilo inferior}$
- 10 $-(\text{CH}_2)_q\text{-cicloalquilo}$ $-(\text{CH}_2)_n\text{-[CH(OH)]}_m\text{-(CF}_2)_p\text{-CH}_q\text{F}_{(3-q)}$ o es $-(\text{CH}_2)_n\text{-CR}_2\text{-CF}_3$, en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo,
- R' es hidrógeno o alquilo inferior
- n es 1, 2 ó 3,
- 15 m es 0 ó 1,
- p es 0 1 2 3 4 5 ó 6,
- q es 0, 1, 2 ó 3,
- R^2 es hidrógeno o alquilo inferior,
- R^3 es hidrógeno alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, CH_2CF_3
- 20 $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ CF_3 , CHF_2 , CH_2F o es arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituidos por halógeno o es $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ en donde R^5 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior,
- R^4 es uno de los siguientes grupos



a) 6



b)

en donde

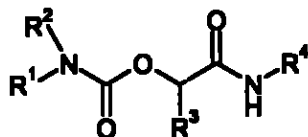
R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,

5 R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -fenilo $-C(O)$ -alquilo inferior $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo $-C(O)O-(CH_2)_n$ -alquilo inferior, $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -alquilo inferior o $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,

10 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n-CF_3$

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos

2 Compuestos de fórmula general



15

I-1

en donde

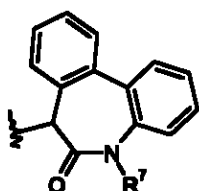
20 R^1 es $-(CH_2)_n$ -arilo o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo que están sin sustituir o mono di- o tri-sustituídos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -S-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CH_2F$, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n-CF_2-CF_3$ $-(CH_2)_n-CF_2-CHF_2$, $-(CH_2)_n-CR_2-CF_3$, y en donde los dos radicales R forman junto

con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo

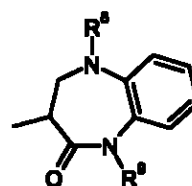
R^2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2F$ CHF_2 CF_3 , ari-
lo opcionalmente mono, di o tri-sustituídos por haló-
geno o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$, en donde R^5 y R^6 son indepen-
dientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo infe-
rior,

R^4 es uno de los siguientes grupos



a) o



b)

en donde

R^7 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,

R^8 R^9 son independientemente el uno del otro hidróge-
no, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-C(O)$ -fenilo,

y sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas
enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diaste-
reoméricas de los mismos

3 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1 en donde R^4 es a)

4 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 3, en donde R^1 es $-CH_2$ -fenilo, sin sustituir o mono,
di- o tri-sustituídos por alquilo inferior alcoxilo infe-
rior, CF_3 o halógeno

5 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 4, en donde los compuestos son

(2,3-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-

- 6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
(2-trifluorometil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-
oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
(2-metil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-
5 dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
(2,4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
(3,4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
10 (2,3,5-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo o
(2,3,6-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
6 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
15 cación 3 en donde R^1 es $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_2F$ (3 q)
7 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 6 cuyos compuestos son
(2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
20 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-
6-oxo-6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-
etilo,
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-
metil-6-oxo-6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-
25 ilcarbamoil)-etilo,
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de 1-(5-metil-6-
oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-
propilo

- 6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2-trifluorometil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-
 oxo-6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (2-metil-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6 7-
 5 dihidro-5H-dibenzo [b d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
 (2 4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
 6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 (3,4-difluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
 6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 10 (2 3 5-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
 6,7-dihidro-5H-dibenzo [b d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo o
 (2 3 6-trifluoro-bencil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
 6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
 6 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
 15 cación 3, en donde R^1 es $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_2F_{(3-q)}$
 7 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
 cación 6 cuyos compuestos son
 (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-
 6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
 20 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-
 6-oxo-6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-
 etilo
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-
 metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b d] azepin-7-
 25 ilcarbamoil)-etilo,
 (2 2,3,3 3-pentafluoro-propil)-carbamato de 1-(5-metil-6-
 oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d] azepin-7-ilcarbamoil)-
 propilo

- (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propilo,
- (2 2 2-trifluoro-etil)-carbamato de 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
- 5 (2,2 3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
- (3 3 3-trifluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
- 10 (3 3 4 4 4-pentafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
- (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
- 15 (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
- (2,2,2-trifluoro-etil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo,
- 20 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6 7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
- (3,3,3-trifluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo
- 25 (2 2 3 3 3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo o
- (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-6-

oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etilo

8 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo

5 9 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto es ciclopropilmetilcarbamato de 3-metil-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-butilo

10 10 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-(CH_2)_n-CR_2-CF_3$ en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo

11 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es
15 (1-trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbamato de (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

12 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es alquilo inferior

20 13 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el compuesto es

(3,3-dimetil-butil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etilo

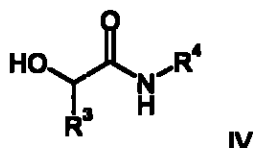
25 14 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es b)

15 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, en donde los compuestos son
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-

benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]
 diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-5-
 acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]
 5 diazepin-3-ilcarbamoil)-etilo
 (S)-5-metil-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil-
 carbamoiloxi)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-
 benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo o
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbamato de (S)-1-[(S)-5-
 10 (ciclopropilmetil-carbamoil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-
 etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-
 ilcarbamoil]-etilo

16 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I
 como se define en las reivindicaciones 1 - 15, que compren-
 15 de

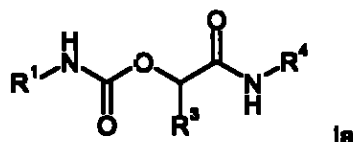
a) reaccionar un compuesto de fórmula



con a compuesto de fórmula

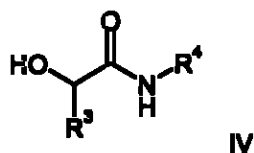


para formar un compuesto de fórmula



20 en donde $\text{R}^1 - \text{R}^4$ poseen el significado descrito en la rei-
 vindicación 1, o

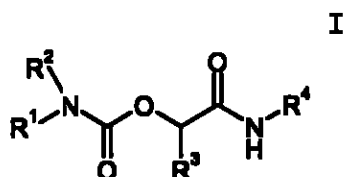
b) reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



5 en presencia de un equivalente fosgeno adecuado y una base, para dar un compuesto de fórmula



10 en donde $\text{R}^1 - \text{R}^4$ poseen el significado descrito en la reivindicación 1 y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables

17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15 preparado cuantas veces por un proceso como se reivindica en la reivindicación 15 o mediante un método equivalente

18 Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 - 15 y excipientes farmacéuticamente aceptables

20 19 Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

20 El uso de un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15 para la elaboración de medicamentos

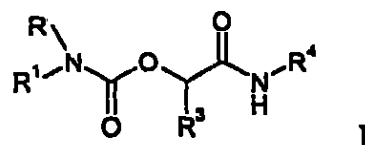
para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

25

21 La invención tal como se ha descrito hasta aquí

Claims

1 Compounds of the general formula



5 wherein

R¹ is (CHR')_q aryl or -(CHR)_q-heteroaryl, which are unsubstituted or mono, di- or tri-substituted by lower alkyl, lower alkoxy, CF₃ or halogen, or is lower alkyl, lower alkenyl, -(CH₂)_n Si(CH₃)₃, -(CH₂)_n-O lower alkyl, -(CH₂)_n S-lower alkyl, -(CH₂)_q-cycloalkyl, (CH₂)_n [CH(OH)]_m-(CF₂)_p CH_qF_(3-q), or is
 10 -(CH₂)_n-CR₂ CF₃, wherein the two R radicals form together with the carbon atom a cycloalkyl ring,

R is hydrogen or lower alkyl,

n is 1, 2 or 3,

m is 0 or 1,

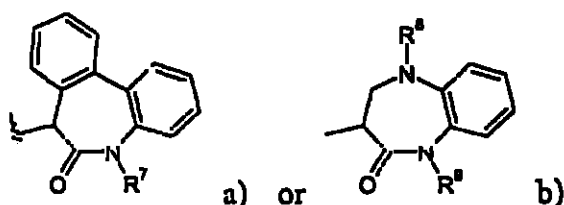
15 p is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

q is 0, 1, 2 or 3

R² is hydrogen or lower alkyl,

R³ is hydrogen, lower alkyl, -CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)₂CF₃, CF₃, CHF₂, CH₂F or is
 20 aryl, optionally mono, di or tri-substituted by halogen, or is -(CH₂)_nNR⁵R⁶,
 wherein R⁵ and R⁶ are independently from each other hydrogen or lower alkyl,

R⁴ is one of the following groups



wherein

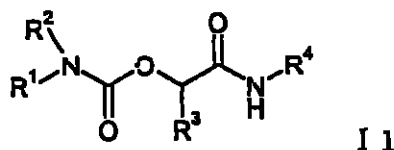
R^7 is hydrogen, lower alkyl, $(CH_2)_n-CF_3$ or $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl,

R^8 is hydrogen, lower alkyl, $-C(O)$ phenyl, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -lower alkyl, $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -lower alkyl or $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -cycloalkyl,

R^9 is hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_n-CF_3$,

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

2 Compounds of the general formula



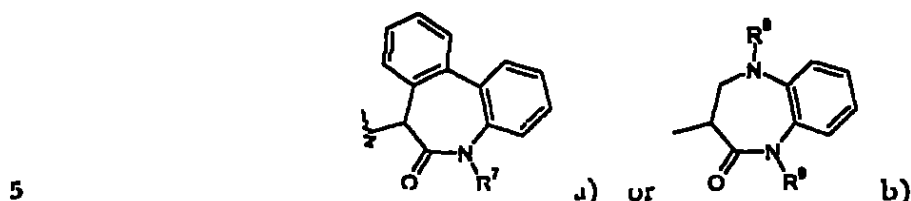
wherein

R^1 is $-(CH_2)_n$ aryl or $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, which are unsubstituted or mono, di- or tri-substituted by lower alkyl, lower alkoxy, CF_3 or halogen or is lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -O-lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -S-lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ - CH_2F , $-(CH_2)_n$ - CF_3 , $-(CH_2)_n$ - CF_2 - CF_3 , $-(CH_2)_n$ - CF_2 - CHF_2 , $-(CH_2)_n$ - CR_2 - CF_3 , and wherein the two R radical form together with the carbon atom a cycloalkyl ring,

R^2 is hydrogen or lower alkyl,

R^3 is hydrogen, lower alkyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2 , CF_3 , aryl, optionally mono, di or tri-substituted by halogen, or is $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 and R^6 are independently from each other hydrogen or lower alkyl

R^4 is one of the following groups



wherein

R^7 is lower alkyl or $(\text{CH}_2)_2$ cycloalkyl,

R^8, R^9 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n$ -cycloalkyl or $-\text{C}(\text{O})$ -phenyl,

10 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^4 is a)

15 4 Compounds of formula I in accordance with claim 3, wherein R^1 is $-\text{CH}_2$ -phenyl, unsubstituted or mono, di- or tri substituted by lower alkyl, lower alkoxy, CF_3 or halogen

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

20 (2,3 difluoro-benzyl)-carbamoyl acid (S) 1 (5-methyl 6-oxo-6,7-dihydro 5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl) ethyl ester,
 (2 trifluoromethyl benzyl)-carbamoyl acid (S) 1 (5-methyl 6-oxo-6,7-dihydro 5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
 (2-methyl-benzyl)-carbamoyl acid (S) 1 (5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-
 25 dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl) ethyl ester

- (2,4-difluoro-benzyl)-carbamic acid (S) 1 (5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
 (3,4-difluoro-benzyl)-carbamic acid (S) 1-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester
- 5 (2,3,5-trifluoro-benzyl)-carbamic acid (S) 1-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester or
 (2,3,6-trifluoro-benzyl)-carbamic acid (S) 1 (5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester
- 10 6. Compounds of formula I in accordance with claim 3, wherein R¹ is
 (CH₃)_n [CH(OH)]_m -(CF₂)_l -CH₂Γ_(3-p)
7. Compounds of formula I in accordance with claim 6, which compounds are
 (2,2,2-trifluoro-ethyl)-carbamic acid (S) 1-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
- 15 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-carbamic acid (S) 1 (5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-carbamic acid 2-fluoro-1-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
- 20 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-carbamic acid 1 (5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl ester,
 (2,2,2-trifluoro-ethyl)-carbamic acid 1 (5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl ester,
 (2,2,2-trifluoro-ethyl)-carbamic acid 2-fluoro-1-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
- 25 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-carbamic acid (S) 1 ((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
 (3,3,3-trifluoro-propyl)-carbamic acid (S)-1 ((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
- 30 (3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl)-carbamic acid (S)-1-((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
 (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butyl)-carbamic acid (S) 1 ((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
- 35 (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octyl)-carbamic acid (S)-1 ((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,
 (2,2,2-trifluoro-ethyl)-carbamic acid (S) 1-((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,

(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-carbamic acid (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,

(3,3,3-trifluoro-propyl)-carbamic acid (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester,

- 5 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-carbamic acid (S)-1-((S)-5-cyclopropylmethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester or

(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-carbamic acid (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl ester

- 10 8 Compounds of formula I in accordance with claim 3, wherein R^1 is $(CH_2)_n$ cycloalkyl

9 Compounds of formula I in accordance with claim 8, wherein the compound is cyclopropylmethyl-carbamic acid 3-methyl-1-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-butyl ester

15

10 Compounds of formula I in accordance with claim 3, wherein R^1 is $-(CH_2)_n-CR_1R_2$, wherein the two R radicals form together with the carbon atom a cycloalkyl ring

- 20 11 Compounds of formula I in accordance with claim 10, wherein the compound is (1-trifluoromethyl-cyclopropylmethyl)-carbamic acid (S)-1-(5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester

12 Compounds of formula I in accordance with claim 3 wherein R^1 is lower alkyl

- 25 13 Compounds of formula I in accordance with claim 12, wherein the compound is (3,3-dimethyl-butyl)-carbamic acid (S)-1-((S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl ester

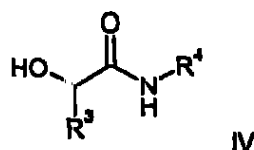
14 Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R^4 is b)

15 Compounds of formula I in accordance with claim 14 wherein the compounds are

- (2,2,3,3,3-pentafluoro propyl) carbamic acid (S) 1 ((S) 5-benzoyl 1 methyl 2-oxo 2,3,4,5-tetrahydro 1H benzo[b][1,4]diazepin 3 ylcarbonyl) ethyl ester
 (2,2,3,3,3-pentafluoro propyl) carbamic acid (S) 1 ((S) 5-acetyl 1 methyl 2-oxo 2,3,4,5 tetrahydro-1H benzo[b][1,4]diazepin 3 ylcarbonyl)-ethyl ester
 5 (S) 5-methyl-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro propylcarbonyloxy) propionylamino] 2,3,4,5 tetrahydro benzo[b][1,4]diazepine 1-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester or
 (2,2,3,3,3 pentafluoro propyl) carbamic acid (S) 1-[(S) 5 (cyclopropylmethyl carbonyl) 2-oxo 1-(2,2,2-trifluoro ethyl)-2,3,4 5-tetrahydro 1H
 10 benzo[b][1,4]diazepin 3 ylcarbonyl]-ethyl ester

16 A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 – 15 which process comprises

a) reacting a compound of formula

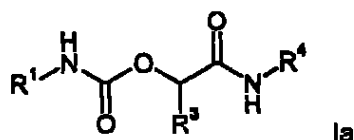


15

with a compound of formula

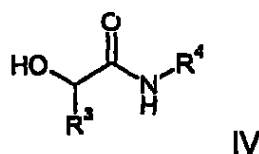


to a compound of formula



20 wherein $\text{R}^1 - \text{R}^4$ have the meaning as described in claim 1, or

b) reacting a compound of formula

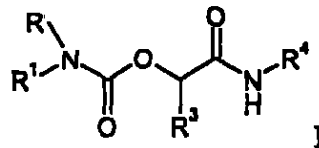


with a compound of formula



in the presence of a suitable phosgene equivalent and a base

to a compound of formula



wherein $\text{R}^1 - \text{R}^4$ have the meaning as described in claim 1,
and

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

17 A compound according to any one of claims 1 – 15, whenever prepared by a
process as claimed in claim 15 or by an equivalent method.

18 A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of
claims 1 – 15 and pharmaceutically acceptable excipients

19 A medicament according to claim 18 for the treatment of Alzheimer's disease.

20 The use of a compound in any one of claims 1 – 15 for the manufacture of
medicaments for the treatment of Alzheimer's disease

21 The invention as hereinbefore described

33

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 21906	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No PCT/EP 2004/010821	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27 09 2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06 10 2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D223/18 C07D243/12, C07D409/12, A61K31/55 A61K31/5513 A61P25/28																										
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG et al																										
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>6</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. ☐ (entradado 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%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <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>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <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 14 04 2005	Fecha de terminación de este reporte 26 08.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx.523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado vanVoorsttotVoorst,M Teléfono No +49 89 2399-8280																									

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No
PCT/EP2004/010821

34

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

1-53 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-21 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

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©)

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a.

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos 21

porque

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.37,38 se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*)

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 21 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)
ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos si únicamente en forma legible en computador no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C bis de las Instrucciones Administrativas

☐ ver Hoja Separada para detalles adicionales

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
 PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No
 PCT/EP2004/010821

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

1 Afirmación

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1	20
	No	Reivindicaciones		
Nivel inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones	1	20
	No	Reivindicaciones		
Aplicabilidad industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1	20
	No	Reivindicaciones		

2 Citaciones y explicaciones (Norma 70 7)

ver hoja separada

Casilla No.VI Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Norma 70 10)
 y/o

2. Revelación no escrita (Norma 70 9)
 ver hoja separada

AD SECCION III

- 1 La reivindicación 21 no cumple los requerimientos de la Regla 6 2(a) PCT porque se basa con respecto a las características técnicas de la invención en referencias a la descripción y las reivindicaciones En consecuencia esta reivindicación no ha sido buscada
- 2 Se nota que parte de la reivindicación 17 i.e. o por un método equivalente no cumple los requerimientos de los Artículos 5 y 6 PCT porque la descripción es silenciosa acerca de que materiales de partida o condiciones de reacción se deben usar con el fin de obtener los presentes compuestos en consecuencia esta parte de la reivindicación 17 no ha sido buscada

AD SECCION V

- 1 Se han considerado los siguientes documentos
 - D1 WO 01/77086 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) Octubre 18 de 2001 (2001-10-18)
 - D2 WO 01/92235 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) Diciembre 6 de 2001 (2001 12 06)
 - D3 WO 00/38618 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) Julio 6 de 2000 (2000-07 06)
- 2 Habiendo considerado esta técnica previa la materia objeto presente parece cumplir los requerimientos del Artículo 33(2) PCT por medio de la cual la característica que da la novedad se ve en el grupo $NR^1R^2C(O)O$
- 3 La técnica previa más cercana comprende los compuestos de dibenzo-azepina y benzo-diazepina revelados de D1 a D3 que posee propiedades similares i.e. inhibición de gama secretasa

El problema a ser resuelto era proveer derivados adicionales que tengan tal actividad que se puedan usar en el control o prevención de enfermedad de Alzheimer

El solicitante ha mostrado esta actividad para varios de los compuestos reivindicados en las páginas 11 y 12 de la descripción y aunque se considera que el experto siendo consiente de la técnica previa más cercana que muestra que el sustituyente en

la posición 3- del grupo benzo-azepina o posición 7- del grupo bibenzo-azepina puede variarse ampliamente sin perder la actividad deseada hubiera esperado estas propiedades en los compuestos presentes se puede reconocer un nivel inventivo porque los compuestos presentes muestran una actividad inhibidora de gamma-secretasa significativamente mejor que los compuestos de la técnica previa más cercana según lo demuestra el Solicitante en los datos de pruebas suministrados con la carta de fecha 20 07 05

Con respecto a lo anterior se considera que las reivindicaciones 1 20 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT

4 No surgen objeciones con respecto al Artículo 33(4) PCT para las reivindicaciones 1 20

AD SECCION VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No Patente No	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de radicación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
WO2004069826	19 08 04	27 01 04	04 02 03

Los documentos de prioridad relacionados con la presente solicitud no estaban disponibles al momento de establecer este reporte Por consiguiente se basa en el supuesto que todas las reivindicaciones gozan de derechos de prioridad a partir de la fecha de radicación del documento de prioridad Si esto después no es correcto el documento citado anteriormente podría volverse relevante para evaluar si las reivindicaciones 1 20 satisfacen los criterios establecidos en el Artículo 33(1) PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

39

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 21906	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2004/010821	International filing date (day/month/year) 27 09 2004	Priority date (day/month/year) 06 10 2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D223/18 C07D243/12 C07D409/12 A61K31/55 A61K31/5513 A61P25/28		
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 6 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising: a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 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 14 04 2005	Date of completion of this report 26 08 2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 4465	Authorized Officer vanVoorst tot Voorst M Telephone No. +49 89 2399 8280 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2004/010821

40

Box No | 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

1-53 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 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 "

41

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2004/010821

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty Inventive step and Industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application
 - ☒ claims Nos 21
- because
- ☐ the said international application or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
 - ☒ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos 21 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
- see separate sheet
- ☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing if in computer readable form only do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions
 - ☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2004/010821

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 Statement			
Novelty (N)	Yes	Claims	1 20
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1 20
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 20
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)
see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- 1 Certain published documents (Rule 70 10)
and / or
- 2 Non written disclosures (Rule 70 9)
see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2004/010821

AD SECTION III.

- 1 Claim 21 does not meet the requirements of Rule 6 2(a) PCT as it relies, in respect of the technical features of the invention on references to the description and claims Accordingly this claim has not been searched
- 2 It is noted that part of claim 17, i.e. "or by an equivalent method" does not meet the requirements of Articles 5 and 6 PCT as the description is silent about which starting materials and/or reaction conditions should be used in order to obtain the present compounds accordingly this part of claim 17 has not been searched

AD SECTION V.

- 1 The following documents have been considered
 - D1 WO 01/77086 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 18 October 2001 (2001 10-18)
 - D2 WO 01/92235 A (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 6 December 2001 (2001 12 06)
 - D3 WO 00/38618 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 6 July 2000 (2000 07 06)
- 2 Having regard to this prior art the present subject matter appears to meet the requirements of Article 33(2) PCT whereby the novelty giving feature is seen in the $\text{NR}^1\text{R}^2\text{C}(\text{O})\text{O}$ group
- 3 Closest prior art comprises the dibenzo azepine and benzo diazepine compounds disclosed in D1 to D3 which possess similar i.e. gamma secretase inhibiting properties
 The problem to be solved was to provide further derivatives having such an activity which can be used in the control or prevention of Alzheimer's disease
 The Applicant has shown this activity for several of the compounds claimed on pages 11 and 12 of the description and although it is considered, that the skilled person being aware of the closely related prior art which shows that the substituent in

position 3 of the benzo diazepine or position 7 of the dibenzo-azepine group can be widely varied without loss of the desired activity would have expected these properties of the present compounds an inventive step can be acknowledged since the present compounds show a significantly better gamma-secretase inhibiting activity than the closest prior art compounds as demonstrated by the Applicant in the test data supplied with the letter dated 20 07 05
Having regard to the above it is considered that claims 1 20 comply with the requirements of Article 33(3) PCT

4 No objections with regard to Article 33(4) PCT arise for claims 1 20

AD SECTION VI.

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004069826	19 08 04	27 01 04	04 02 03

The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this report Hence it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document If it later turns out that this is not correct the document cited above could become relevant to assess whether claims 1 20 satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

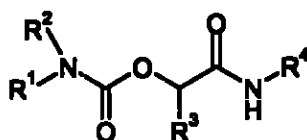
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

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

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general

I

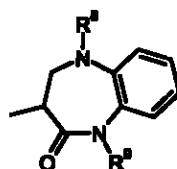
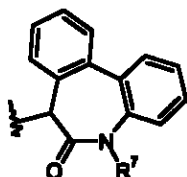


en donde
10 R^1 es $-(CHR)_q$ -arilo o $-(CHR)_q$ -heteroarilo que están sin
sustituir o mono di- o tri-sustituidos por alquilo infe-
rior alcoxilo inferior CF_3 o halógeno o es alquilo infe-
rior alquienilo inferior $-(CH_2)_n-Si(CH_3)_3$ $-(CH_2)_n-O$ -alquilo
inferior $-(CH_2)_n-S$ -alquilo inferior $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo -
15 $(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_2F_{(3-q)}$ o es $-(CH_2)_n-CR_2-CF_3$ en donde
los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un
anillo cicloalquilo
R es hidrógeno o alquilo inferior
n es 1 2 ó 3
m es 0 ó 1
20 p es 0 1 2 3 4 5 ó 6
q es 0 1 2 ó 3
 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior
 R^3 es hidrógeno alquilo inferior $-CH_2CF_2CF_3$ CH_2CF_3 $(CH_2)_2CF_3$
25 CF_3 CHF_2 CF_3 CHF_2 CH_2F o es arilo opcionalmente mono
di o tri-sustituidos por halógeno o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$ en don-
de R^5 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno o
alquilo inferior
 R^4 es uno de los siguientes grupos

30

a) o

b)



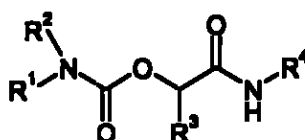
en donde

R^7 es hidrógeno alquilo inferior $-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(CH_2)_n$ -
cicloalquilo
 R^8 es hidrógeno alquilo inferior $-C(O)$ -fenilo $-C(O)$ -
35 alquilo inferior $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo $-C(O)O-(CH_2)_n$ -
alquilo inferior $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -alquilo inferior o $-C(O)NH$ -
 $(CH_2)_n$ -cicloalquilo
 R^9 es hidrógeno alquilo inferior $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o -
40 $(CH_2)_n-CF_3$
y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables
enantiómeros ópticamente puros racematos o mezclas diastereomé-
ricas de los mismos para el tratamiento de la enfermedad de Al-
zheimer

DERIVADOS DE DIBENZO-AZEPIN Y BENZO-DIAZEPIN SUSTITUIDOS UTILES
COMO INHIBIDORES DE GAMMA-SECRETASA

47

La invención se refiere a compuestos de fórmula



I

5 en donde

R¹ es -(CHR)_q-arilo o -(CHR')_q-heteroarilo, que están
sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alqui-
lo inferior, alcoxilo inferior CF₃ o halógeno o es
alquilo inferior alquenilo inferior, -(CH₂)_n-Si(CH₃)₃,
10 -(CH₂)_n-O-alquilo inferior, -(CH₂)_n-S-alquilo inferior,
-(CH₂)_q-cicloalquilo, -(CH₂)_n-[CH(OH)]_m-(CF₂)_p-CH₂F_(3 q), o
es -(CH₂)_n-CR₂-CF₃ en donde los dos radicales R forman
junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo,

R es hidrógeno o alquilo inferior,

15 n es 1, 2 ó 3,

m es 0 ó 1

p es 0, 1, 2, 3, 4 5 ó 6,

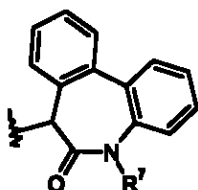
q es 0, 1, 2 ó 3,

R² es hidrógeno o alquilo inferior,

20 R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₃,
(CH₂)₂CF₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, o es arilo, opcionalmente
mono di o tri-sustituidos por halógeno o es -
(CH₂)_nNR⁵R⁶, en donde R⁵ y R⁶ son independientemente el
uno del otro hidrógeno o alquilo inferior,

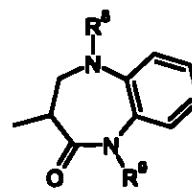
25 R⁴ es uno de los siguientes grupos

82



a)

6



b)

en donde

R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,

5 R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -fenilo $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo $-C(O)O-(CH_2)_n$ -alquilo inferior $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -alquilo inferior o

$-C(O)NH-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,

10 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n-CF_3$

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos

15 Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" denota una cadena recta o ramificada de un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo propilo isopropilo, n-butilo, 1-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares Grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1 - 4 átomos de carbono

20 Tal como se usa aquí el término "alqueno inferior" denota una cadena recta o ramificada parcialmente saturada de un grupo carbono que contiene al menos un doble enlace con 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo etenilo but-2-enilo o 3 7-dimetil-octa-2 6-dienilo

25

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

El término "alcoxilo inferior" denota un grupo en donde los residuos alquilo son tal como se han definido antes
5 y que están unidos mediante un átomo de oxígeno

El término "arilo" denota un radical hidrocarburo aromático monovalente cíclico consistente en uno o más anillos fusionados, en que al menos un anillo es aromático en su naturaleza, por ejemplo fenilo o naftilo

10 El término "heteroarilo" denota un radical aromático monovalente heterocíclico por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, tiazolilo, tiofenilo, furilo pirazol pirrolilo, imidazolilo o similares

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo
15 mo

El término " $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_qF_{(3-q)}$ " denota una cadena de carbono que contiene al menos un átomo de halógeno por ejemplo $-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CF_3-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CF_3-$, $-CH_2-CF_2-CF_2-CF_3$
20 $-CH_2-CH(OH)-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$, o $-CH_2-(CF_2)_6-CF_3$

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido clorhídrico ácido nítrico ácido sulfúrico, ácido fosfórico ácido cítrico ácido fórmico
25 ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico ácido tartárico ácido metanosulfónico ácido p-toluenosulfónico y similares

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general

I son inhibidores γ -secretasa y los compuestos relacionados pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en ancianos. Patológicamente EA está caracterizada por la deposición en el cerebro de placas amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares. Las placas amiloides están principalmente compuestas de péptidos amiloides (péptidos Abeta) que se originan de la Proteína Precursora β -Amiloide (APP) mediante una serie de pasos de división proteolíticos. Se han identificado muchas formas de APP en las que las más abundantes son las proteínas de 695, 751 y 770 aminoácidos de longitud. Todas ellas provienen de un único gen a través de corte y empalme diferencial. Los péptidos Abeta derivan del mismo dominio de la APP pero se diferencian en sus extremos N- y C-terminal, las principales especies son de 40 y 42 aminoácidos de longitud.

Los péptidos Abeta son producidos de APP a través de la acción secuencial de 2 enzimas proteolíticas llamadas β - y γ -secretasa. La β -Secretasa rompe primero en el dominio extracelular de APP justo fuera del dominio transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de APP que contiene el dominio TM y el dominio citoplasmático (CTF β). CTF β es el sustrato para γ -secretasa que rompe en varias posiciones adyacentes dentro de TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplásmico. La mayoría de péptidos Abeta son de 40 aminoácidos de longitud (A β 40), una especie

57

menor lleva 2 aminoácidos adicionales en su C-terminal
Este último se supone que es el péptido amiloide más pato-
génico

La β -secretasa es una aspartil proteasa típica La γ -
5 secretasa posee una actividad proteolítica consistente de
varias proteínas, su composición exacta se comprende de
forma incompleta No obstante, las presenilinas son compo-
nentes esenciales de esta actividad y puede representar un
nuevo grupo de aspartil proteasas atípico que rompe sus
10 sustratos dentro del TM y que son ellos mismos proteínas de
membrana politópica Otros componentes esenciales de γ -
secretasa son nicastrina y los productos de los genes aph1
y pen-2 Sustratos probados para γ -secretasa son APP y las
proteínas de la familia del receptor Notch, no obstante, la
15 γ -secretasa posee una especificidad de sustrato permisiva y
puede romper además proteínas de membrana no relacionadas
con APP y Notch

La actividad γ -secretasa es absolutamente necesaria pa-
ra la producción de péptidos Abeta Esto se ha mostrado
20 tanto por métodos genéticos, es decir, escisión de los ge-
nes de presenilina y mediante compuestos inhibidores de
bajo peso molecular Ya que de acuerdo con la hipótesis
amiloide la producción y deposición de Abeta es la última
causa de EA, se piensa que los inhibidores potentes y se-
25 lectivos de γ -secretasa serán útiles para la prevención y
tratamiento de EA

Así, los compuestos de esta invención serán útiles pa-
ra el tratamiento de EA mediante el bloqueo de la actividad

→

γ -secretasa y reduciendo o previniendo la formación de varios péptidos amiloidogénicos Abeta

Muchos documentos describen el actual conocimiento sobre la inhibición de γ -secretasa, por ejemplo las siguientes

- 5 publicaciones
- Nature Reviews/Neuroscience, Vol 3 Abril 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, No 11, 1087-
10 1106,
Drug Development Research, 56, 211-227, 2002, Drug Discovery Today, Vol 6, No 9, Mai 2001, 459-462
FEBS Letters 483 (2000) 6-10
Science Vol 297 353-356, July 2002 y
15 Journal of Medicinal Chemistry Vol 44 No 13, 2001
2039-2060

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I per se, el uso de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de

20 medicamentos para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con la inhibición de γ -secretasa su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de compuestos de fórmula I en el control o prevención de la enfermedad de

25 Alzheimer

Otro objeto de la invención son todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas para compuestos de fórmula I

Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquellos, en donde R⁴ es a)

- Compuestos especialmente preferidos de este grupo son aquellos en donde R¹ es -CH₂-fenilo, sin sustituir o mono,
5 di- o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF₃ o halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3-difluoro-bencil)-carbámico
- 10 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-trifluorometil-bencil)-carbámico
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-metil-bencil)-
15 carbámico
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,4-difluoro-bencil)-carbámico,
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,4-difluoro-bencil)-
20 carbámico,
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,5-trifluoro-bencil)-carbámico, o
- 25 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,6-trifluoro-bencil)-carbámico

Otros compuestos preferidos son aquellos con R⁴ es a),

en donde R^1 es $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_qF_{(3-q)}$ por ejemplo los siguientes compuestos

- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico,
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico
- 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico
- 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico
- 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil éster del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico,
- 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico,
- (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico
- (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3,3-trifluoro-propil)-carbámico,
- (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-

55

7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl)-carbámico

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butyl)-carbámico,

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octil)-carbámico,

10 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico,

(S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico,

15 (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3,3-trifluoro-propil)-carbámico,

(S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-

20 dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico, o

(S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico

25 Son preferidos además compuestos de fórmula I, en donde R^4 es a) y R^1 es $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, por ejemplo el siguiente compuesto

3-metil-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-

13

56

dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-butil éster del ácido
ciclopropilmetil-carbámico

Además son compuestos preferidos de fórmula I, en donde R^4 es a) y R^1 es $-(CH_2)_n-CR_2-CF_3$, en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo, por ejemplo el siguiente compuesto

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (1-trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbámico

10 Más preferidos son aquellos compuestos con R^4 es a), en donde R^1 es alquilo inferior por ejemplo el siguiente compuesto

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
15 (3,3-dimetil-butil)-carbámico

Son también preferidos compuestos de fórmula I en donde R^4 es b) Compuestos de tales grupos son por ejemplo

(S)-1-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
20 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico

(S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico

ciclopropilmetil éster del ácido (S)-5-metil-4-oxo-3-[(S)-
25 2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil-carbamoiloxi)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-carboxílico, o

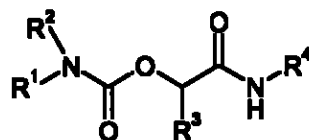
(S)-1-[(S)-5-(ciclopropilmetil-carbamoil)-2-oxo-1-

4

57

(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoyl]-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico

Una realización de la presente invención son además
5 aquellos compuestos de fórmula I-1,



I-1

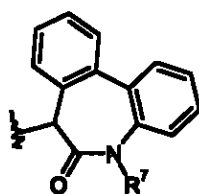
en donde

R¹ es -(CH₂)_n-arilo o -(CH₂)_n-heteroarilo, que están sin
sustituir o mono, di- o tri-sustituídos mediante al-
10 quilo inferior, alcóxido inferior, CF₃ o halógeno, o es
alquilo inferior, -(CH₂)_n-O-alquilo inferior, -(CH₂)_n-S-
alquilo inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-CH₂F, -
(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-CF₂-CF₃, -(CH₂)_n-CF₂-CHF₂, -(CH₂)_n-CR₂-
CF₃, y en donde los dos radicales R forman junto con el
15 átomo de carbono un anillo cicloalquilo

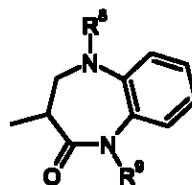
R² es hidrógeno o alquilo inferior

R³ es hidrógeno alquilo inferior -CH₂F, CHF₂, CF₃, ari-
lo opcionalmente mono di o tri-sustituídos mediante
halógeno o es -(CH₂)_nNR⁵R⁶, en donde R⁵ y R⁶ son inde-
20 pendientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo in-
ferior

R⁴ es uno de los siguientes grupos



a) ó



b)

S8

en donde

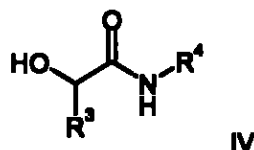
R^7 es alquilo inferior o $-(CH)_2$ -cicloalquilo,

R^8 , R^9 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-C(O)-$ fenilo,

y sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas enantiómeros ópticamente puros racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptable pueden prepararse mediante métodos conocidos en el campo, por ejemplo, mediante procesos descritos más abajo, que comprenden

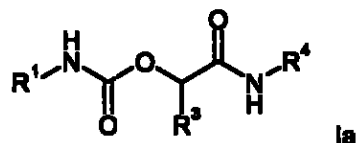
a) reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



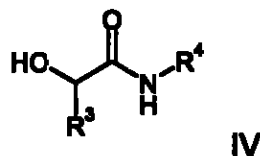
a un compuesto de fórmula



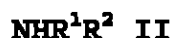
en donde $R^1 - R^4$ poseen el significado descrito antes

o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

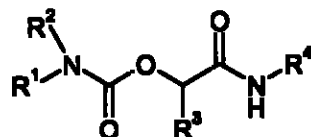


81

59

en presencia de un equivalente fosgeno adecuado como cloroformiato de 4-nitrofenilo y una base, como trietilamina

a un compuesto de fórmula



5

I

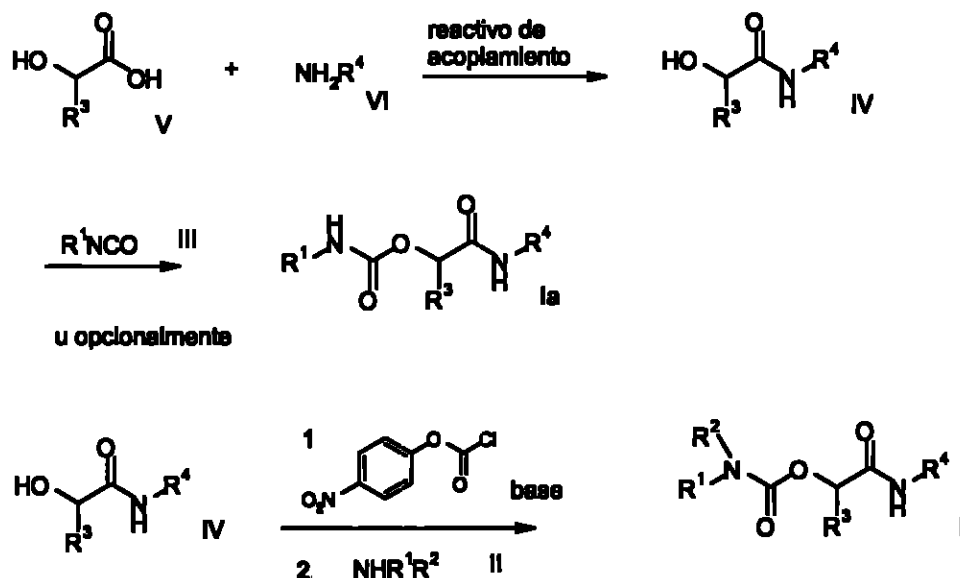
en donde $\text{R}^1 - \text{R}^4$ poseen el significado descrito antes, y

Si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables

10

La descripción detallada puede encontrarse más abajo y en los Ejemplos 1 - 83 Los materiales de partida de fórmula V y VI son compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos conocidos en la materia

Esquema 1



15

En este esquema R^1 a R^4 son como se ha descrito antes

De acuerdo con el esquema 1 un compuesto de fórmula I

29

puede ser preparado como sigue

Un hidroxilácido de fórmula V es activado de forma adecuada, por ejemplo con un agente de acoplamiento como EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y convertido
5 con una amina de fórmula VI a un compuesto intermediario hidroxilo de fórmula IV Este puede ser transformado en un compuesto de fórmula Ia por reacción con un isocianato de fórmula III Opcionalmente, un compuesto de fórmula IV puede ser transformado en un compuesto de fórmula I por reacción
10 ción con un equivalente fosgeno adecuado y una base, como cloroformiato de 4-nitrofenilo y trietilamina y una amina de fórmula II

Muchos compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en una sal de adición ácida correspondiente

15 La conversión se cumple mediante tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ácido sulfúrico, ácido nítrico ácido fosfórico y similares y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico ácido glicólico
20 ácido pirúvico, ácido oxálico ácido málico ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico ácido tartárico ácido cítrico ácido benzoico ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares
25 Normalmente, la base libre se disuelve en un solvente inerte orgánico como dietil éter, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se añade en un solvente similar La temperatura es mantenida entre 0°C y

61

50°C La sal resultante precipita espontáneamente o puede llevarse a una solución con un solvente menos polar

Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en las correspondientes bases
5 libres por tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada como hidróxido sódico o potasio carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición
10 farmacéuticamente útiles poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención pueden inhibir la γ -secretasa

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensa-
15 yo dado aquí a continuación

Descripción del ensayo γ -secretasa

La actividad de los compuestos prueba puede ser evaluado en ensayos que miden la escisión proteolítica de sus-
20 tratos adecuados mediante la actividad γ -secretasa. Estos pueden ser ensayos celulares en donde β un sustrato de la γ -secretasa se fusiona en su dominio citoplásmico en un factor de transcripción. Las células son transfectadas con este gen de fusión y un gen marcador β , luciferasa de
25 luciérnaga, cuya expresión se potencia mediante el factor de transcripción. La escisión del sustrato fusionado mediante la γ -secretasa llevará a la expresión del gen marcador que puede ser monitorizado en los ensayos adecuados. La

75

actividad γ -secretasa puede también determinarse en un ensayo celular en donde por ejemplo las células HEK293 son transfectadas con un vector que expresa el cDNA para la APP humana y que secreta péptidos Abeta en el medio de cultivo. La cantidad de péptidos secretados puede ser determinado con ensayos ELISA específicos. Las líneas celulares de origen neuronal secretan péptidos Abeta de su gen APP endógeno que puede ser medido con el ensayo ELISA específico. El tratamiento con compuestos que inhiben γ -secretasa llevan a una reducción de Abeta secretado proporcionando así una medida de inhibición.

Un ensayo libre de células de actividad γ -secretasa utiliza una fracción de membrana HEK293 de una fuente de γ -secretasa y un sustrato APP recombinante. Este último consiste en los 100 aminoácidos C-terminal del APP humano fusionado a una cola de Histidina 6x para purificación que es expresado en E coli en un vector de expresión regulable por ejemplo pEt15. Esta proteína recombinante corresponde al fragmento APP truncado que resulta después de la escisión por γ -secretasa del dominio extracelular y que constituye el sustrato de la γ -secretasa. Los fundamentos del ensayo se describe en Li YM et al PNAS 97(11), 6138-6143 (2000). Las células Hek293 se disgregan mecánicamente y la fracción microsomal se aísla mediante centrifugación diferencial. Las membranas se solubilizan en detergente (0,25 % CHAPSO) e incubadas con el sustrato APP. Los péptidos Abeta que son producidos por escisión con γ -secretasa del sustrato son detectados por ensayos ELISA específicos tal como se describe

en (Brockhaus M et al, Neuroreport 9(7) 1481-1486 (1998)

Los compuestos preferidos muestran una $CI_{50} < 0.1 \mu M$ (ensayo libre de células) En la lista de debajo se describen algunos datos de la inhibición de γ -secretasa

Ejemplo No	CI_{50} [μM]	Ejemplo No	CI_{50} [μM]
18	0.099	49	0.04
20	0.037	51	0.04
22	0.011	61	0.004
23	0.096	63	0.008
25	0.066	64	0.002
27	0.079	65	0.005
28	0.069	67	0.071
29	0.018	68	0.070
30	0.085	73	0.059
39	0.03	80	0.001
40	0.021	81	0.009
43	0.062	82	0.006
45	0.09	83	0.002

- 5 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, pej en forma de preparaciones farmacéuticas Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente pej en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y
- 10 blanda, soluciones emulsiones o suspensiones La administración puede, no obstante, también efectuarse rectalmente, pej en forma de supositorios, parenteralmente, pej en forma de soluciones inyectables

Los compuestos de fórmula I pueden ser procesados con vehículos farmacéuticamente inertes inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden ser utilizados lactosa almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo aceites vegetales ceras grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no son normalmente tales vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo, agua, polioles, glicerol aceite vegetal y similares. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, como lo es un proceso para su producción, que comprende traer uno o más compuestos de fórmula I

y/o sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas diferentes en un formiato de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes

5 De acuerdo con los compuestos de la invención de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de enfermedades basadas en la inhibición de la γ -secretasa, como la enfermedad de Alzheimer

10 La dosis puede variar entre un amplio límite y puede, por supuesto, tener que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular En el caso de administración oral la dosis para adultos puede variar entre 0.01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula
15 general I o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos La dosis diaria puede ser administrada como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también ser excedido cuando este esté indicado

20 Formulación de comprimidos (Granulación Húmeda)

	<u>Objeto</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
	2	Lactosa Anhidra DTG	125	105	30	150
25	3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4	Celulosa Microcristalina	30	30	30	150
	5	Estearato Magnésico	1	1	1	1
	Total		167	167	167	831

66

Proceso de Elaboración

- 1 Mezclar los objetos 1 2 3 y 4 y granular con agua purificada
- 2 Secar los gránulos a 50°C
- 5 3 Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda
- 4 Añadir el objeto 5 y mezclar durante tres minutos, comprimir en una prensa adecuada

Formulación de Cápsulas

<u>Objeto</u>		<u>Ingredientes</u>		<u>mg/cápsula</u>			
10			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg	
	1	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500	
	2	Lactosa Hidratada	159	123	148	---	
	3	Almidón de maíz	25	35	40	70	
	4	Talco	10	15	10	25	
15	5	Estearato Magnésico	1	2	2	5	
	Total		200	200	300	600	

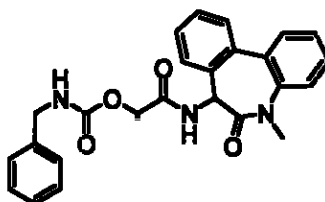
Proceso de Elaboración

- 1 Mezclar los objetos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos
- 20 2 Añadir los objetos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos
- 3 Rellenar en una cápsula adecuada

Ejemplo 1

(8)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Ben-
 25 cil-carbámico

18



a) (S)-2-Hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-il)-propionamida

Hidroxibenzotriazol (344 mg, 2,55 mmol), diisopropile-
tilamina (659 mg 5 1 mmol) y clorhidrato de 1-(3-
5 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (488 mg 2,55 mmol)
se añadieron a una solución enfriada (0°C) de clorhidrato
de 7-amino-5-metil-5H 7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona (700 mg
2,55 mmol) y ácido L-(+)-láctico (252 mg, 2,8 mmol) en THF
(7 ml) y agitado toda la noche t a El disolvente se evapo-
10 ró, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con
agua La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó
Bajo la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclo-
rometano/metanol= 1 0-9 1) el compuesto del título (820 mg,
cant) se obtuvo como un sólido blanco

15 b) (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-
dibenzo[b d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Ben-
cil-carbámico

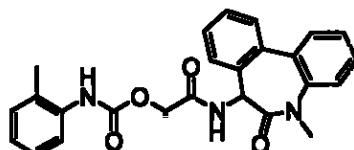
Se añadió bencilisocianato (13,3 mg, 0,1 mmol) a una
solución de (S)-2-hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6 7-dihidro-5H-
20 dibenzo[b d]azepin-7-il)-propionamida (30 mg, 0,1 mmol) en
Toluol (1 ml) y se calentó a 100°C durante 1 semana El
disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF (0,5
ml) El compuesto del título MS m/e= 444,4 (M+H⁺) (29 mg,
67 %) se aisló de esta mezcla mediante HPLC automática

68

preparativa (IMC CombiPrep C18 columna 50x20mm gradiente de solventes 5-95% CH₃CN en 0 1 % TFA(ac) durante 6 0 min λ = 230 nm tasa de flujo 30 ml/min)

Ejemplo 2

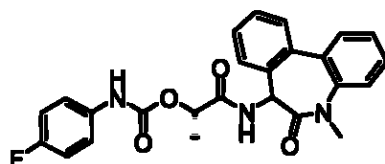
5 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido o-Tolil-carbámico



El compuesto del título, MS m/e= 444 4 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de o-tolil isocianato
10 to

Ejemplo 3

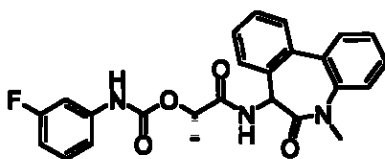
(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (4-Fluoro-fenil)-carbámico



15 El compuesto del título, MS m/e= 448,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de 4-fluorofenil isocianato

Ejemplo 4

20 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3-Fluoro-fenil)-carbámico

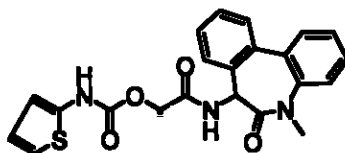


*

El compuesto del título, MS $m/e = 448,3$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de 3-fluorofenil isocianato

Ejemplo 5

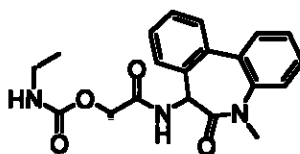
5 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Tiofen-2-il-carbámico



10 El compuesto del título, MS $m/e = 436,3$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de 2-tienil isocianato

Ejemplo 6

15 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Etil-carbámico



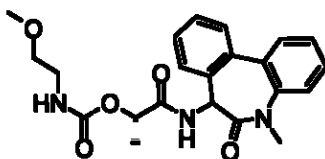
Una solución de (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (30 mg 0,09 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (19 mg, 0,09 mmol), y trietilamina (20 microlitros) en toluol (1 ml) se agitaron toda la noche a TA. Se añadió clorhidrato de etilamina (7,9 mg 0,1 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo

70

toda la noche a TA El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF (0 5 ml) El compuesto del título MS m/e= 382,3 ($M+H^+$), (11 mg, 30 %) se aisló de esta mezcla por HPLC preparativa automatizada, (IMC CombiPrep C18 columna 50x20mm gradiente de solventes 5-95 % CH_3CN en 0,1 % TFA(ac) durante 6,0 min, λ = 230 nm, tasa de flujo 30 ml/min)

Ejemplo 7

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Metoxi-etil)-carbámico

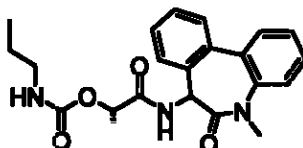


El compuesto del título, MS m/e= 412,3 ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metoxietilamina

15

Ejemplo 8

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Propil-carbámico



El compuesto del título MS m/e= 396 4 ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de propilamina

20

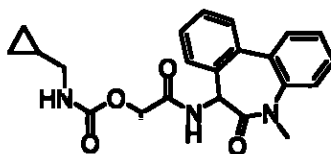
Ejemplo 9

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Cl-

7

clopropilmetil-carbámico

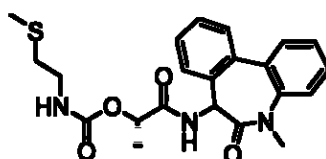
71



El compuesto del título, MS $m/e = 408,4$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de aminometilciclopropano

Ejemplo 10

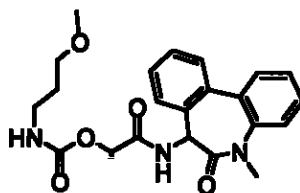
(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Metilsulfanil-etil)-carbámico



El compuesto del título, MS $m/e = 428,5$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-(metiltio)etilamina

Ejemplo 11

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3-Metoxi-propil)-carbámico



El compuesto del título, MS $m/e = 426,4$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3-

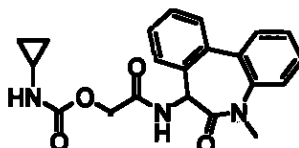
7

metoxipropilamina

72

Ejemplo 12

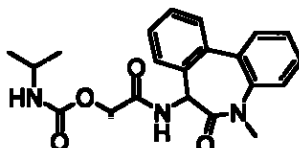
(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Ciclopropil-carbámico



El compuesto del título, MS $m/e = 394,3$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilamina

Ejemplo 13

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Isopropil-carbámico

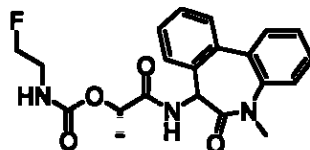


El compuesto del título, MS $m/e = 396,4$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de isopropilamina

15

Ejemplo 14

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Fluoro-etil)-carbámico



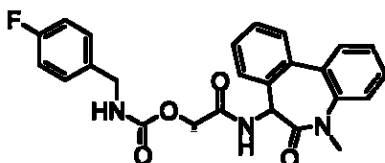
El compuesto del título MS $m/e = 400,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de clorhidrato de 2-

fluoroetilamina

73

Ejemplo 15

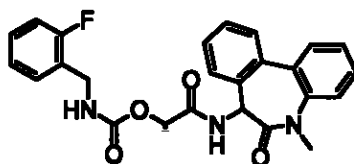
(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (4-Fluoro-bencil)-carbámico



El compuesto del título MS m/e= 462,3 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 4-fluorobencilamina

Ejemplo 16

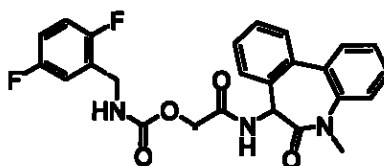
10 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Fluoro-bencil)-carbámico



15 El compuesto del título, MS m/e= 462 3 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-fluorobencilamina

Ejemplo 17

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,5-Difluoro-bencil)-carbámico



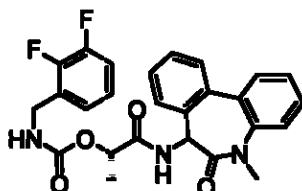
74

El compuesto del título MS $m/e = 479.17$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,5-difluorobencilamina

5

Ejemplo 18

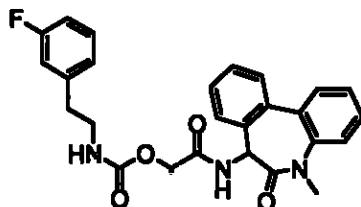
(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3-Difluoro-bencil)-carbámico



10 El compuesto del título MS $m/e = 480.4$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,3-difluorobencilamina

Ejemplo 19

15 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido [2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-carbámico



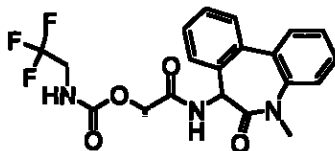
20 El compuesto del título MS $m/e = 476.3$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3-fluorofenetilamina

Ejemplo 20

75

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
(2,2,2-Trifluoro-etil)-carbámico

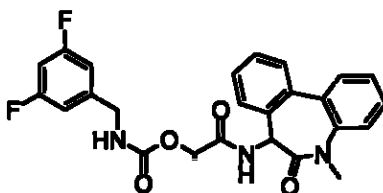
5



El compuesto del título, MS m/e= 436 4 ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2 2 2-trifluoroetilamina

Ejemplo 21

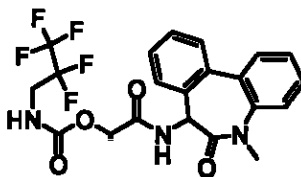
10 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
(3,5-Difluoro-bencil)-carbámico



15 El compuesto del título MS m/e= 480 4 ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,5-difluorobencilamina

Ejemplo 22

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



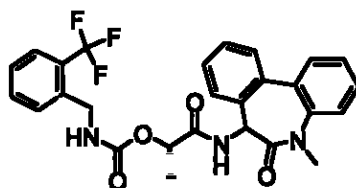
76

El compuesto del título MS m/e= 486,4 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina

76

Ejemplo 23

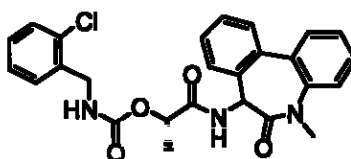
5 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Trifluorometil-bencil)-carbámico



El compuesto del título MS m/e= 512,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-(trifluorometil)bencilamina

Ejemplo 24

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Cloro-bencil)-carbámico



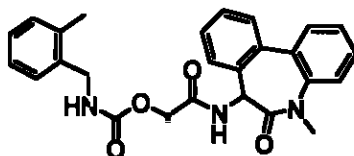
15 El compuesto del título, MS m/e= 478 1 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-clorobencilamina

Ejemplo 25

20 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Metil-bencil)-carbámico

F

77

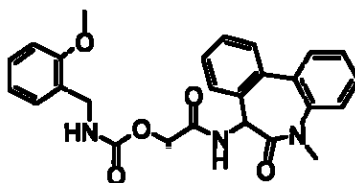


El compuesto del título, MS $m/e = 458,3$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metilbencilamina

5

Ejemplo 26

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Metoxi-bencil)-carbámico



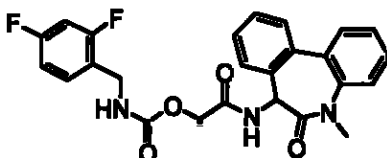
El compuesto del título, MS $m/e = 474,2$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metoxibencilamina

10

Ejemplo 27

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,4-Difluoro-bencil)-carbámico

15



El compuesto del título, MS $m/e = 480,2$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,4-difluorobencilamina

20

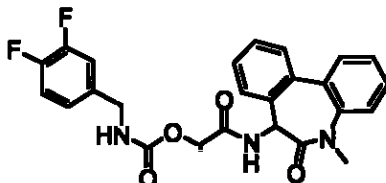
88

Ejemplo 28

78

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,4-Difluoro-bencil)-carbámico

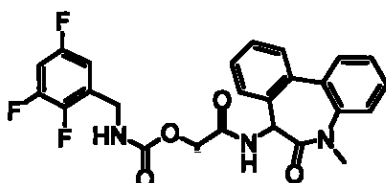
5



El compuesto del título, MS $m/e = 480,2$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,4-difluorobencilamina

Ejemplo 29

10 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,5-Trifluoro-bencil)-carbámico



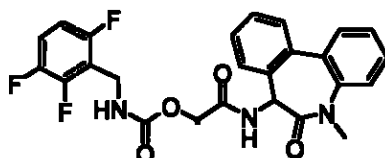
15 El compuesto del título MS $m/e = 498,2$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,3,5-trifluorobencilamina

Ejemplo 30

20 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,6-Trifluoro-bencil)-carbámico

8

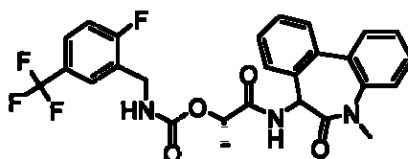
79



El compuesto del título MS $m/e = 498,2$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,3,6-trifluorobencilamina

Ejemplo 31

5 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-carbámico

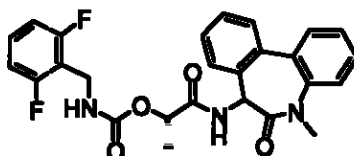


El compuesto del título, MS $m/e = 530,1$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-fluoro-5-(trifluorometil)bencilamina

Ejemplo 32

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,6-Difluoro-bencil)-carbámico

15



El compuesto del título MS $m/e = 480,2$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,6-

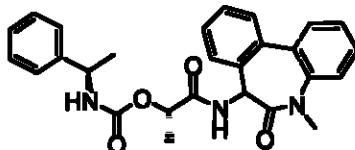
6

difluorobencilamina

80

Ejemplo 33

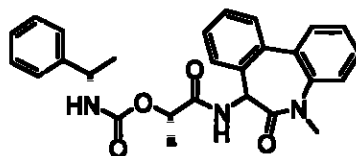
(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
5 ((R)-1-Fenil-etil)-carbámico



El compuesto del título, MS m/e= 458 3 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (R)-1-feniletilamina

Ejemplo 34

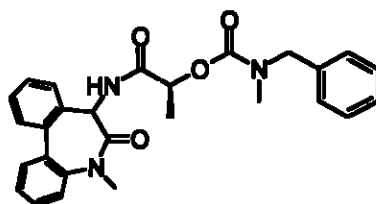
10 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
((S)-1-Fenil-etil)-carbámico



El compuesto del título, MS m/e= 458,3 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (S)-1-feniletilamina
15

Ejemplo 35

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Ben-
cil-metil-carbámico



83

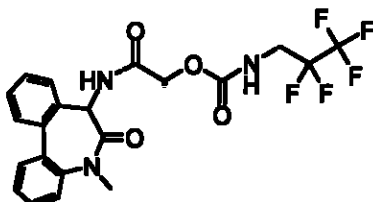
81

El compuesto del título, MS $m/e = 458,2$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de N-metilbencilamina

5

Ejemplo 36

(R)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



El compuesto del título, MS $m/e = 486,2$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido D-(-)-Láctico

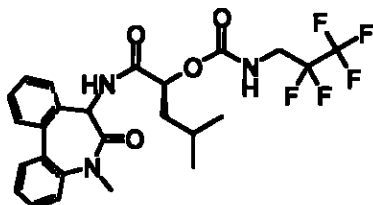
10

15

Ejemplo 37

3-metil-(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-butil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

20



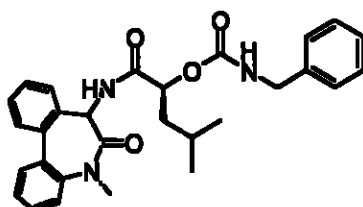
8

82

El compuesto del título, MS $m/e = 518,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y ácido (S)-2-hidroxi-4-metil-pentanoico (5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-amida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido (S)-2-hidroxi-4-metil-pentanoico.

Ejemplo 38

10 3-metil-(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-butil éster del ácido Bencil-carbámico

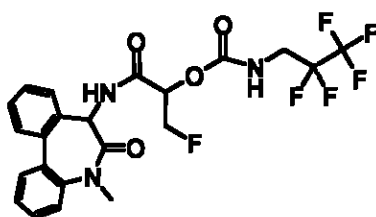


El compuesto del título, MS $m/e = 484,4$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 37 a partir de bencilamina

Ejemplo 39

2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

20



8

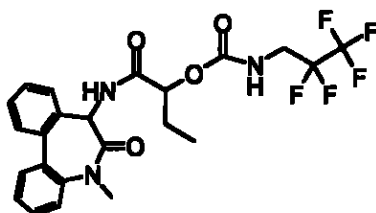
83

El compuesto del título, MS $m/e = 504,1$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y 3-fluoro-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

- 5 El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1 paso a) a partir de ácido 3-fluoro láctico

Ejemplo 40

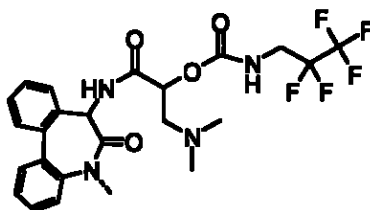
- 10 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-propil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



- 15 El compuesto del título, MS $m/e = 500,2$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y 2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-butiramida El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 2-hidroxi-butírico

- 20 Ejemplo 41

2-dimetilamino-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



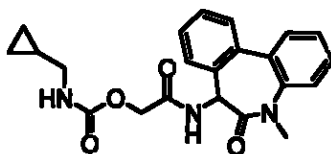
8

El compuesto del título, MS $m/e = 529,2$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y 3-dimetilamino-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-

- 5 propionamida El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-dimetilamino-2-hidroxi-propiónico

Ejemplo 42

- 10 (5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-metil éster del ácido Ciclopropilmetil-carbámico



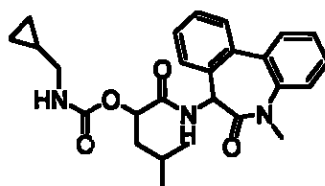
- El compuesto del título, MS $m/e = 394,1$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilmetilamina y 2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-acetamida El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-Hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido hidroxí-acético

20

Ejemplo 43

3-metil-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-butil éster del ácido Ciclopropilmetil-carbámico

85

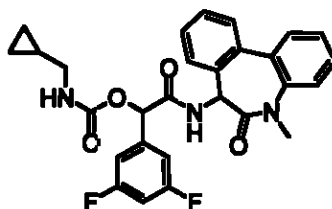


El compuesto del título, MS $m/e = 450,3$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilmetilamina y ácido 2-hidroxí-4-metil-pentanoico (5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-amida El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 2-hidroxí-4-metil-pentanoico

10

Ejemplo 44

(3,5-difluoro-fenil)-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-metil éster del ácido Ciclopropilmetil-carbámico



El compuesto del título MS $m/e = 506,2$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de ciclopropilmetilamina y 2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-acetamida El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxí-acético

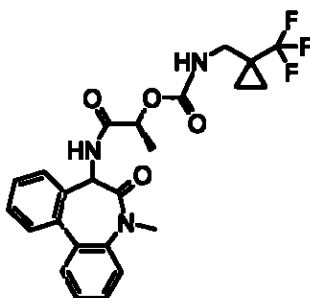
15

20

Ejemplo 45

8C

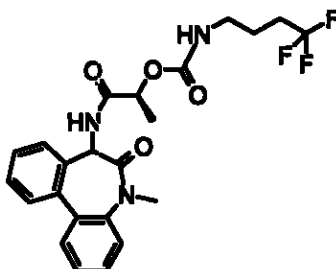
(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido(1-Trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbámico



5 El compuesto del título, MS m/e= 476,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 1-trifluorometil-ciclopropilmetilamina

Ejemplo 46

10 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (4,4,4-Trifluoro-butil)-carbámico



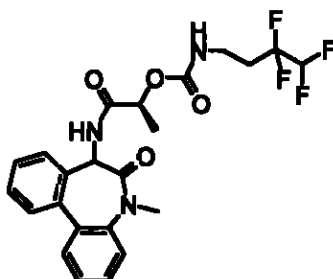
El compuesto del título, MS m/e= 464 5 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 4,4,4-trifluorobutilamina

15 Ejemplo 47

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3 4,4-Tetrafluoro-butil)-carbámico

6

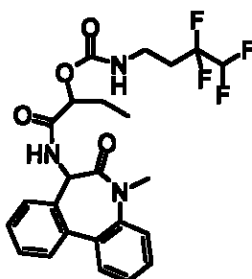
87



El compuesto del título, MS $m/e = 482,5$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluoro-butilamina

Ejemplo 48

5 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-propil éster del ácido (3,3,4,4-Tetrafluoro-butyl)-carbámico

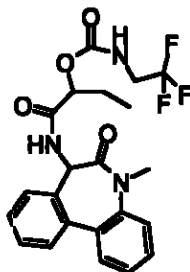


El compuesto del título, MS $m/e = 496,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluoro-butilamina y 2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-butiramida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido hidroxibutírico

Ejemplo 49

1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-propil éster del ácido (2,2,2-Trifluoro-etil)-carbámico

88

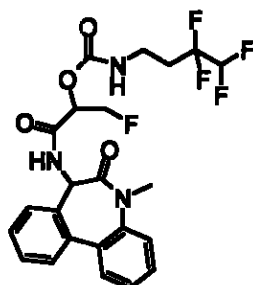


88

El compuesto del título, MS $m/e = 450,6$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina y 2-Hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-butiramida. El último puede ser
5 obtenido en analogía a (S)-2-hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido hidroxibutírico.

Ejemplo 50

2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido
10 (3,3,4,4-Tetrafluoro-butil)-carbámico



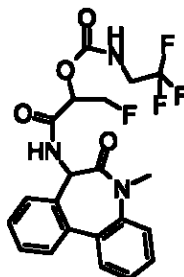
El compuesto del título, MS $m/e = 500,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluoro-butilamina y 3-fluoro-2-hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida.
15 El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxí-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-fluoro-láctico.

7

Ejemplo 51

89

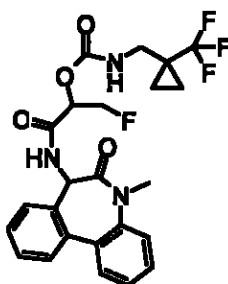
2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,2-Trifluoro-etil)-carbámico



5 El compuesto del título, MS $m/e = 454,5$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,2-trifluoroetil y 3-fluoro-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida. El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-fluoro-láctico.

Ejemplo 52

2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (1-Trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbámico



El compuesto del título, MS $m/e = 494,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 1-trifluorometil-

f

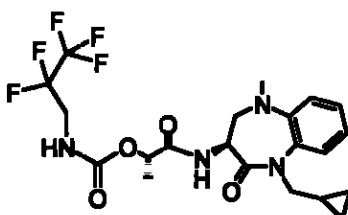
ciclopropilmetilamina y 3-fluoro-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

El último puede ser obtenido en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-

5 propionamida (ejemplo 1, paso a) a partir de ácido 3-fluoro-láctico

Ejemplo 53

(S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoyl)-etil
10 éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



a) ter-butyl éster del ácido ((S)-1-Ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico

A una solución de 0,6 g (2,2 mmol) de ter-butyl éster
15 del ácido (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico en 10 ml de tetrahydrofurano a -75°C se añadió 2,2 ml (2,2 mmol) de solución de litio bis(trimetilsilil)amida (1M en tetrahydrofurano). Tras agitar durante 30 min a -75°C la mezcla se dejó alcanzar
20 temperatura ambiente y se añadió 0,35 g (2,6 mmol) de bromometil-ciclopropano. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución 1M de NaHSO₄ y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se re-
25 extrajeron con agua y se secaron (MgSO₄) para proporcionar

0 285 g (40 %) de ter-butil éster del ácido ((S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-3-il)-carbámico

b) (S)-3-Amino-1-ciclopropil-5-metil-1,3,4,5-tetra-
5 hidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

A 0,35 g (1 mmol) de ter-butil éster del ácido((S)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico en dimetilformamida (3,5 ml) se añadieron 0,36 g (3,0 mmol) de carbonato de potasio y 0,37 g (3 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y purificaron mediante cromatografía en 15 columna (hexano/ acetato de etilo= 1/1) para proporcionar 0,33 g (72%) de un sólido blanco. Este compuesto se disolvió en una mezcla de 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoracético y se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Para recoger la mezcla se concentró al vacío, luego 20 se añadió diclorometano y la mezcla se extrajo con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 0,22 g de (S)-3-amino-1-ciclopropil-5-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 c) (S)-N-((S)-1-Ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-
hidroxipropionamida

Hidroxibenzotriazol (121 mg, 1 mmol) diisopropileti-

91

7

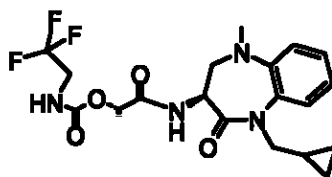
lamina (23 2mg 2 mmol) y clorhidrato de 1-(3-
 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (172 mg, 1 mmol) se
 añadieron a una solución enfriada (0°C) de (S)-3-amino-1-
 ciclopropil-5-metil-1 3 4 5-tetrahydro-benzo[b][1 4] diaze-
 5 pin-2-ona (220 mg 1 mmol) y ácido L-(+)-láctico (81 mg, 1
 mmol) en THF (2 ml) y se agitó toda la noche a TA El di-
 solvente se evaporó, el residuo se recogió en diclorometano
 y se lavó con agua La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y
 se evaporó Bajo la purificación cromatográfica (gel de
 10 sílice diclorometano / metanol= 1 0 - 9 1) el compuesto
 del título (347 mg cant) se obtuvo como un sólido blanco

d) (S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etil
éster del ácido (2 2,3 3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

15 El compuesto del título MS m/e= 493,3 (M+H⁺), se pre-
 paró en analogía al ejemplo 6 a partir de 2 2 3 3,3-
 pentafluoropropilamina y (S)-N-((S)-1-ciclopropilmetil-5-
 metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-
 il)-2-hidroxi-propionamida

20 **Ejemplo 54**

(S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-
 tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil)-etil
 éster del ácido (2,2,2-Trifluoro-etil)-carbámico



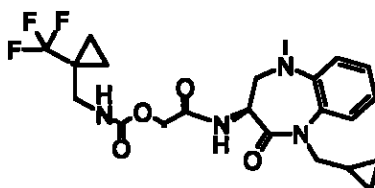
El compuesto del título MS m/e= 483,3 (M+H⁺), se pre-
 25 paró en analogía al ejemplo 56 a partir de 2,2,2-trifluoro-

etilamina

93

Ejemplo 55

(S)-1-((S)-1-ciclopropilmetil-5-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoyl)-etil
5 éster del ácido (1-Trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbámico

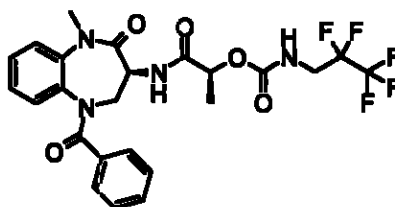


El compuesto del título, MS m/e= 443,1 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 56 a partir de 1-trifluorometil-ciclopropilmetilamina

10

Ejemplo 56

(S)-1-((S)-5-benzoyl-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



15

a) ter-butyl éster del ácido (S)-(-1-Metil-2-oxo-2,3,4 5-tetrahidro-1H-benzo[b][1 4]diazepin-3-il)-carbámico

A una solución de 50 g (18 mmol) de ter-butyl éster del ácido (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico en 80 ml de tetrahidrofurano a -75°C se añadió 18 ml (18 mmol) de solución de litio bis(trimetilsilil)amida (1M en tetrahidrofurano) Tras agitar durante 30 min a -75°C la mezcla se dejó alcan-

20

94
zar temperatura ambiente y se añadió 3 07 g (21 6 mmol) de yoduro de metilo La mezcla se agitó durante 2 5 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío El residuo se repartió entre solución 1M de NaHSO₄ y acetato de etilo Las
5 fases orgánicas combinadas se reextrajeron con agua y se secaron (MgSO₄) Tras la evaporación del solvente, se obtuvo ter-butil éster del ácido (S)-(1-metil-2-oxo-2 3 4 5-tetrahidro-1H-benzo[b] [1 4] diazepin-3-il)-carbámico en suficiente pureza para el siguiente paso

10 b) ter-butil éster del ácido (S)-(5-Benzoil-1-metil-2-oxo-2 3 4 5-tetrahidro-1H-benzo[b] [1 4] diazepin-3-il)-carbámico

ter-butil éster del ácido (S)-(1-Metil-2-oxo-2 3,4 5-tetrahidro-1H-benzo[b] [1,4] diazepin-3-il)-carbámico (260
15 mg, 0,55 mmol), trietilamina (111 mg, 1,1 mmol) y cloruro de benzoilo (93 mg 0 66 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml) y se agitaron toda la noche La mezcla de reacción se vertió entonces sobre HCl (1N) y se extrajo con diclorometano La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (1N), se
20 secó, y evaporó ter-butil éster del ácido S)-(5-Benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b] [1,4] diazepin-3-il)-carbámico se obtuvo en suficiente pureza para el siguiente paso

25 c) (S)-3-Amino-5-benzoil-1-metil-1 3,4,5-tetrahidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona

ter-butil éster del ácido (S)-(5-Benzoil-1-metil-2-oxo-2 3 4 5-tetrahidro-1H-benzo[b] [1 4] diazepin-3-il)-carbámico (260 mg, 0,66 mmol) se disolvió en una mezcla de

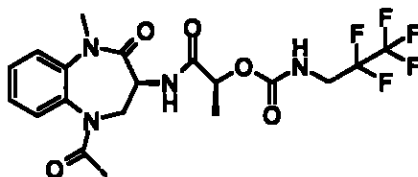
95

ácido trifluoroacético y diclorometano (1 1 2ml) durante 2,5 h. Bajo la evaporación de las partes volátiles, (S)-3-amino-5-benzoil-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona se obtuvo en suficiente pureza para el siguiente paso

d) (S)-1-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ylcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

El compuesto del título, MS m/e = 543,2 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 53 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y N-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-(S)-2-hidroxi-propionamida. El último se preparó en analogía a (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-propionamida (ejemplo 1 paso a) a partir de (S)-3-amino-5-benzoil-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Ejemplo 57



(S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ylcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

a) ter-butyl éster del ácido ((S)-5-Acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-carbámico

96

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 56 b), la acilación de ter-butil éster del ácido (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico [Ejemplo 56 a)] con ácido acético anhídrido proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco MS m/e= 334 (M+H)⁺

b) clorhidrato de (S)-5-Acetil-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 56 c) la escisión del grupo terc-butoxicarbonilo del ter-butil éster del ácido (S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro que se empleó en el siguiente paso sin más purificación MS m/e= 234 (M+H)⁺

c) (S)-N-((S)-5-Acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-hidroxi-propionamida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 c), la condensación de clorhidrato de (S)-5-acetil-3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona con ácido L-(+)-láctico proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla, MS m/e= 306 (M+H)⁺

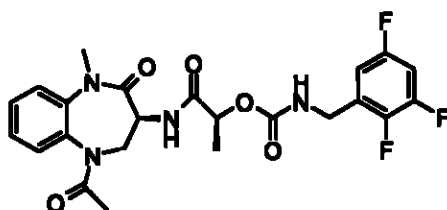
d) (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

Una solución de 50 mg (0,16 mmol) de (S)-N-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-hidroxi-propionamida en 1,5 ml de piridina

se trató con 39 mg (0.18 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h para la extracción, el disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando una mezcla de heptano y acetato de etilo 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 31 mg (40% de teoría) de 4-nitro-fenil éster del ácido (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etil éster carbónico. MS m/e = 488 (M+NH₄)⁺. El éster se trató con 0.7 ml de 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. Para la extracción, se añadieron 3 ml de acetato de etilo y la solución se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para purificación, el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de una mezcla 98:2 a 95:5 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron 12 mg (38% de teoría) del compuesto del título como un sólido blanco, MS m/e = 498 (M+NH₄)⁺.

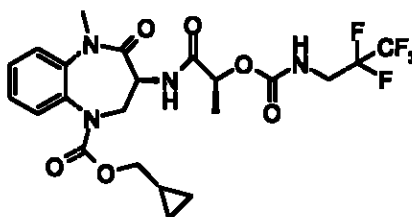
Ejemplo 58

(S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,5-Trifluoro-bencil)-carbámico



De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 57 d), la aminolisis del 4-nitro-fenil éster del ácido (S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoyl)-etil éster carbónico
5 mediante 2,3,5-trifluoro-bencilamina en dioxano proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro, MS m/e= 510 (M+NH₄)⁺

Ejemplo 59



ciclopropilmetil éster del ácido (S)-5-Metil-4-oxo-3-[(S)-
10 2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilcarbamoyloxi)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico

a) ciclopropilmetil éster del ácido (S)-3-ter-
Butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
15 benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico

Una solución de 350 mg (1,2 mmol) de ter-butyl éster del ácido (S)-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico [Ejemplo 56 a)] en 10 ml de N,N-dimetilformamida se trató sucesivamente con alre-
20 dedor de 1 g de dióxido de carbono sólido, 237 mg (1,7

mmol) de bromometil-ciclopropano, y 626 mg (1,9 mmol) de
carbonato de cesio La mezcla de reacción se agitó en un
frasco sellado a 80°C durante el fin de semana Para la
extracción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida
5 y el residuo se disolvió en una mezcla de 30 ml de acetato
de etilo y 10 ml de agua La fase orgánica se separó, se
secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión redu-
cida Para la purificación, el compuesto bruto se cromato-
grafió sobre gel de sílice usando una mezcla 3 1- de hepta-
10 no y acetato de etilo como eluyente Se obtuvieron 410 mg
(87% de teoría) del (S)-3-ter-Butoxicarbonilamino-5-metil-
4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-
carboxílico, como una goma blanca,

MS m/e= 579 (M+OAc)⁺

15 b) clorhidrato de ciclopropilmetil éster del ácido
(S)-3-Amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 56 c), la
escisión del grupo terc-butoxi-carbonilo del (S)-3-ter-
20 Butoxicarbonilamino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico proporcionó el com-
puesto del título como una espuma amarilla clara

c) ciclopropilmetil éster del ácido (3S)-((2S)-
Hidroxipropionilamino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
25 benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 c) la
condensación de clorhidrato de ciclopropilmetil éster del
ácido (S)-3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-

100

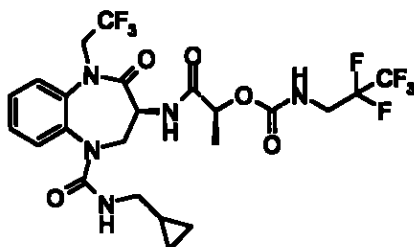
benzo[b] [1,4]diazepina-1-carboxílico con ácido L-(+)-láctico proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla clara MS m/e= 362 (M+H)⁺

d) ciclopropilmetil éster del ácido (S)-5-Metil-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilcarbamoiloxi)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b] [1,4]diazepin-1-carboxílico

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 57 d), la condensación de ciclopropilmetil éster del ácido (3S)-((2S)-hidroxi-propionilamino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b] [1,4]diazepina-1-carboxílico con cloroforniato de 4-nitrofenilo proporcionó el ciclopropilmetil éster del ácido (S)-5-metil-3-[(S)-2-(4-nitro-fenoxicarboniloxi)-propionilamino]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b] [1,4]diazepina-1-carboxílico [MS m/e= 544 (M+NH₄)⁺] Acto seguido, su aminolisis mediante 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamina proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca, MS m/e= 554 (M+NH₄)⁺

Ejemplo 60

(S)-1-[(S)-5-(ciclopropilmetil-carbamoil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b] [1,4]diazepin-3-ilcarbamoil]-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



a) ter-butyl éster del ácido [(S)-2-Oxo-1-(2,2,2-

43

trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-

benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbámico (RO4898946-000)

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 a), la alquilación del ter-butil éster del ácido (S)-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-carbámico con triflato de 2,2,2-trifluoroetilo, proporcionó, tras la cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla 99:1 de diclorometano y metanol como eluyente, el compuesto del título como una espuma blanca MS m/e= 360 (M+H)⁺

b) (S)-3-Amino-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 b), la escisión del grupo terc-butoxi-carbonilo del ter-butil éster del ácido [(S)-2-Oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-carbámico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro MS m/e= 260 (M+H)⁺

c) (3S)-[(2S)-Hidroxil]-N-[2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-propionamida

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 53 c) la condensación de (S)-3-amino-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona con ácido L-(+)-láctico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo MS m/e= 332 (M+H)⁺

d) 4-nitro-fenil éster del ácido 4-Oxo-(3S)-[(2S)-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil-carbamoyloxi)-

propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-
tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-carboxílico

De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 57 d), la
reacción de un exceso de cloroformiato de 4-nitrofenilo con
5 (3S)-[(2S)-hidroxil]-N-[2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-
propionamida proporcionó el intermediario (3S)-[(2S)-(4-
nitro-fenoxicarboniloxi)-propionilamino]-4-oxo-5-(2,2,2-
trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-
10 1-carboxilato de 4-nitro-fenilo que fue después de eso,
transformado por tratamiento con 2,2,3,3,3-pentafluoro-
propilamina en el compuesto del título y se obtuvo como un
sólido blanco, MS m/e= 689 (M+NH₄)⁺

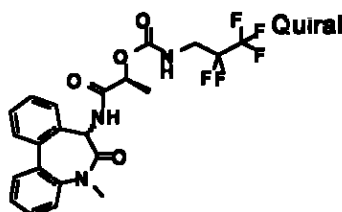
e) (S)-1-[(S)-5-(ciclopropilmetil-carbamoyl)-2-oxo-1-
15 (2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]
diazepin-3-ilcarbamoyl]-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-
Pentafluoro-propil)-carbámico

Una solución de 46 mg (0,07 mmol) de 4-oxo-(3S)-[(2S)-
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilcarbamoyloxi)-propionilamino]-
20 5-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]
diazepina-1-carboxilato de 4-nitro-fenilo en 0,5 ml de dio-
xano se trató a temperatura ambiente con 0,3 ml de aminome-
til-ciclopropano. La mezcla se agitó durante 2,5 h, luego
se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatogra-
25 fió sobre gel de sílice usando una mezcla 98:2 de dicloro-
metano y metanol como eluyente. Se obtuvieron 6 mg (15% de
teoría) del compuesto del título como un sólido blanco. MS
m/e= 604 (M+H)⁺

102

Ejemplo 61

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



5 a) (-)-(S)-2-Hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

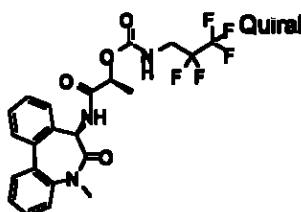
El compuesto del título MS m/e= 311,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1a) a partir de clorhidrato de (-)-(S)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y
10 ácido L-(+)-láctico

b) (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

El compuesto del título MS m/e= 486 4 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2 2 3 3,3-pentafluoropropilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 62

(S)-1-((R)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



a) (+)-(S)-2-Hidroxi-N-((R)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

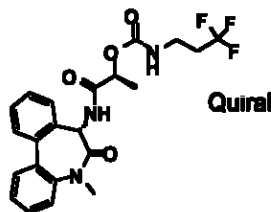
El compuesto del título, MS m/e= 311,3 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 1a) a partir de clorhidrato de
5 (+)-(R)-7-amino-5-metil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona y ácido L-(+)-láctico

b) (S)-1-((R)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

10 El compuesto del título, MS m/e= 486,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina y (+)-(S)-2-hidroxi-N-((R)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 63

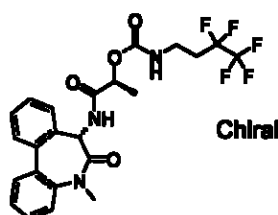
15 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (3,3,3-Trifluoro-propil)-carbámico



El compuesto del título MS m/e= 450,4 (M+H⁺), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,3-trifluoropropilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida
20

Ejemplo 64

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (3,3,4,4,4-Pentafluoro-butil)-carbámico
25

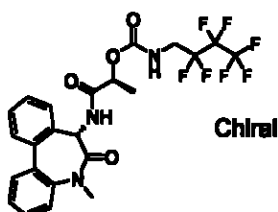


El compuesto del título MS $m/e = 500,4$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

5

Ejemplo 65

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,4,4,4-Heptafluoro-butil)-carbámico

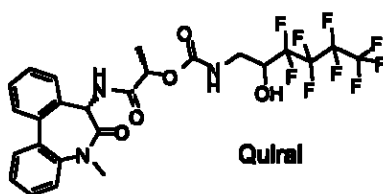


El compuesto del título, MS $m/e = 536$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-amina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

15

Ejemplo 66

1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-2-hidroxi-hexil)-carbámico



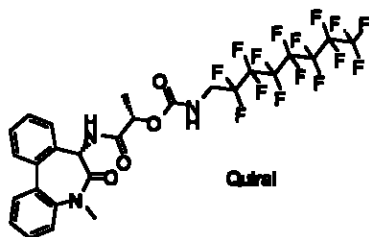
El compuesto del título, MS $m/e = 616 (M+H^+)$, se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 1-amino-3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-hexan-2-ol y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]

5 azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 67

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluoro-octil)-

10 carbámico

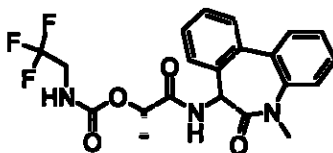


El compuesto del título MS $m/e = 736 (M+H^+)$ se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octil)-amina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-

15 dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 68

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,2-Trifluoro-etil)-carbámico



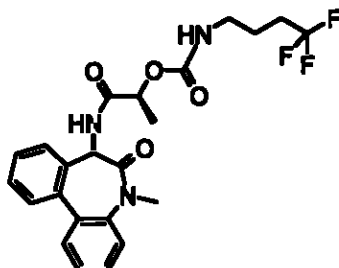
20 El compuesto del título MS $m/e = 436,5 (M+H^+)$ se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-

oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

107

Ejemplo 69

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido
5 (4,4,4-Trifluoro-butyl)-carbámico

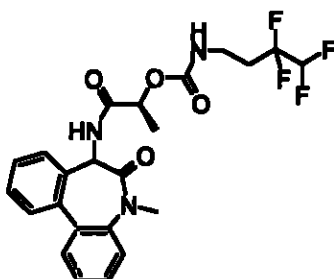


El compuesto del título, MS $m/e = 464,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 4,4,4-trifluorobutilamina y (-)-(S)-2-hidroxí-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

10

Ejemplo 70

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido
(3,3,4,4-Tetrafluoro-butyl)-carbámico



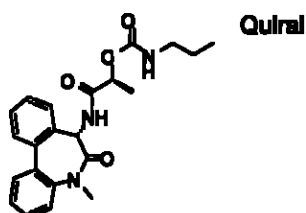
El compuesto del título MS $m/e = 482,6$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3,3,4,4-tetrafluorobutilamina y (-)-(S)-2-hidroxí-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

15

Ejemplo 71

108

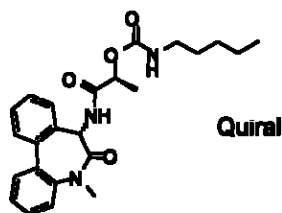
(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Propil-carbámico



5 El compuesto del título MS $m/e = 396,4$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de Propilamina y (-)- (S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 72

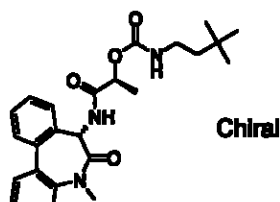
10 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido Pentil-carbámico



15 El compuesto del título MS $m/e = 424$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de n-pentilamina y (-)- (S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 73

20 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3-Dimetil-butil)-carbámico



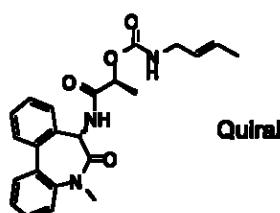
109

El compuesto del título, MS $m/e = 438$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (3,3-dimetilbutil)-amina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

5

Ejemplo 74

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido ((E)-But-2-enil)-carbámico



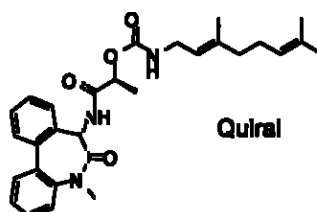
El compuesto del título MS $m/e = 408$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de crotilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

10

Ejemplo 75

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido ((E)-3,7-Dimetil-octa-2,6-dienil)-carbámico

15



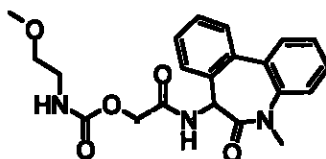
El compuesto del título, MS $m/e = 490$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de (E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

20

57

Ejemplo 76

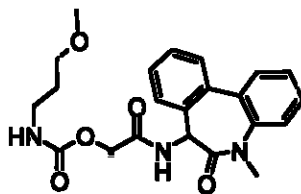
(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Metoxi-etil)-carbámico



5 El compuesto del título MS $m/e = 412,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-metoxietilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 77

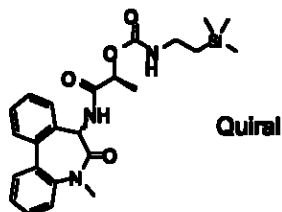
10 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3-Metoxi-propil)-carbámico



15 El compuesto del título, MS $m/e = 426,5$ ($M+H^+$), se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 3-metoxipropilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 78

20 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-Trimetilsilanil-etil)-carbámico



El compuesto del título MS m/e= 454,5 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 6 a partir de 2-trimetilsilanil-etilamina y (-)-(S)-2-hidroxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-

5 propionamida

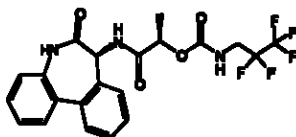
Ejemplo 79

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido Fenil-carbámico

10 El compuesto del título, MS m/e= 430 3 (M+H⁺) se preparó en analogía al ejemplo 1 a partir de fenilisocianato y (S)-2-hidroxi-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Ejemplo 80

15 (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoropropil)-carbámico



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

A una solución de 0,82 g (4 mmol) de 5H,7H-

dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 15 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente se añadió 0 20 g (5 mmol) de hidruro de sodio al 55% en aceite Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se añadieron 0,75 g (5 mmol) de cloruro de p-metoxibencilo y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas Para la extracción la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo La fase orgánica se re-extrajo con ácido clorhídrico 1N y las fases acuosas se lavaron con acetato de etilo Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y concentraron al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo= 1 1) para proporcionar 1 175 g (91%) de 5-(4-metoxibencil)-5H 7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona como un aceite incoloro, MS m/e 330 4 (M+H⁺)

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

A una solución de 1 15 g (3 5 mmol) de 5-(4-metoxibencil)-5H 7H-dibenzo[b d]azepin-6-ona en 15 ml de tolueno se añadieron 0 836 g (7 mmol) de nitrito de isoamilo y la mezcla se enfrió a 0°C Una solución de 21,4 ml (10 5 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de potasio (0 5 M en tolueno) se añadió lentamente y la agitación continuó durante 2 horas a esta temperatura Se añadió una solución de hidrogenosulfato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces
25 con acetato de etilo

Las fases orgánicas combinadas se re-extrajeron con agua y se secaron (MgSO₄) Tras la evaporación del disolvente se obtuvo un sólido, este se purificó mediante cromatografía

tografía en columna (diclorometano / metanol= 95 5) para proporcionar 1 03 g (81%) de oxima Este compuesto se disolvió en etanol (5 ml) y se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 2N Se añadió Paladio sobre carbono (10% Degussa 1835 100 mg) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar de presión de H₂ durante 24 horas a temperatura ambiente El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y ácido clorhídrico 4N (2 ml) La solución acuosa se separó, se ajustó a pH básico con hidróxido de sodio y se extrajo 2 veces con acetato de etilo Tras el secado (MgSO₄) y la evaporación del acetato de etilo 0,8 g (63%) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco MS m/e 345,3 (M+H⁺)

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

(RS)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona racémico se separó mediante cromatografía sobre Chiralpak EA con una mezcla 1 3- de isopropanol y heptano como eluyente para proporcionar

(S)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_D^{25} = -146^\circ$ (1% en CHCl₃) y

(R)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_D^{25} = +148^\circ$ (1% en CHCl₃)

25 d) (S)-7-Amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

Una solución de 0,55 g (1,6 mmol) de (S)-7-amino-5-(4-metoxi-bencil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona 3 74 ml (50 mmol) de ácido trifluoroacético y 1,4 ml (16 mmol) de ácido

trifluorometano sulfónico en 38 ml diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación y la extracción con solución de bicarbonato sódico acuoso /acetato de etilo seguido de cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol (100-95/0-5) proporcionó 0,35 g (96%) de (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona como un sólido naranja, MS m/e 225,4 (M+H⁺)

e) (S)-2-Hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

Una solución de 0,20g (0,9 mmol) de (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 8 ml de tetrahidrofurano se trató a 0°C con 0,09 g (0,99 mmol) de L-ácido láctico, 0,14 g (0,9 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol hidrato 314 μ l (1,8 mmol) de N-etildisopropilamina y 0,18 g (0,9 mmol) de hidroclorato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1N acuoso /acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo /ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,19 g (70%) de (S)-2-hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida como un sólido blanco. MS m/e 297,1 (M+H⁺)

f) 4-nitro-fenil éster del ácido(S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil carbónico

0,17 g (0,57 mmol) de (S)-2-hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida en 5 ml de

114

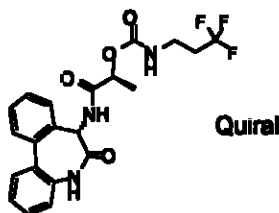
diclorometano se agitaron con 93 μ l (1.15 mmol) de piridina y 0.14 g (0.69 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0.27 mg (75%) de 4-nitro-fenilo éster del ácido (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster carbónico como un sólido blanco. MS m/e 462.3 ($M+H^+$).

g) (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoropropil)-carbámico

0.12 g (0.25 mmol) de 4-nitro-fenilo éster del ácido (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster carbónico y 543 μ l 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamina se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (100-0 a 75-25) proporcionó 0.075 g (63%) de (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico como un sólido blanco. MS m/e 472.1 ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{25} = -76.4^\circ$ (1% en MeOH).

Ejemplo 81

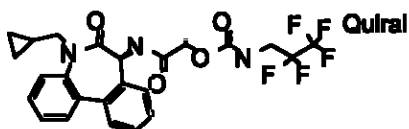
(S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3,3-Trifluoro-propil)-carbámico



El compuesto del título, MS $m/e = 436$ ($M+H^+$) se preparó en analogía al ejemplo 80 f) y g) a partir de 3,3,3-trifluoropropilamina y (S)-2-hidroxi-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-propionamida

5 Ejemplo 82

(S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



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

(RS)-7-Amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona se separó mediante HPLC sobre Chiralpak EA usando una mezcla 1:4 de isopropanol y heptano como eluyente para proporcionar (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_{589} = -162^\circ$ (1% en MeOH) y (R)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, $[\alpha]_{589} = +163^\circ$ (1% en MeOH)

b) (S)-N-((S)-5-Ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-hidroxi-propionamida

Una solución de 0,47g (1,69 mmol) de (S)-7-amino-5-ciclopropilmetil-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 15 ml de tetrahidrofurano se trató a 0°C con 0,17 g (1,86 mmol) de ácido L-láctico, 0,26 g (1,69 mmol) de 1-hidroxibenzo-triazol hidrato, 590 μl (3,38 mmol) de N-etildisopropilamina y 0,33 g (1,69 mmol) de hidrocloreto de N-(3-dimetilamino-propil)-N-etil-carbodiimida. Tras agitar a

temperatura ambiente toda la noche la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1N acuoso/acetato de etilo La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0 50 g (84%)
 5 de (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-hidroxi-propionamida como un sólido blanco, MS m/e 351,4 (M+H⁺)

[α]_D²⁰ = -131° (1% en MeOH)

c) 4-nitro-fenil éster del ácido (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster Carbónico
 10

0,46 g (1 32 mmol) de (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-hidroxi-propionamida en 15 ml de diclorometano se agitó con 213 μl
 15 (2 64 mmol) de piridina y 0 33 g (1,58 mmol) de cloroformato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente toda la noche La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,63 mg (92%) de 4-nitro-fenil éster del ácido (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster carbónico como una espuma blanca,
 20 MS m/e 516,5 (M+H⁺), [α]_D²⁰ = -164° (0,94% en MeOH)

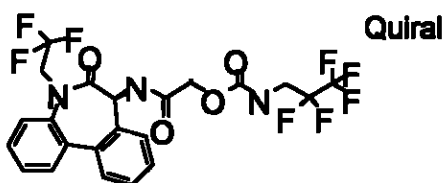
d) (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico
 25

0,61 g (1,18 mmol) de carbonato de 4-nitro-fenil éster del ácido (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster carbónico y

2 5 ml de 2,2,3,3,3 pentafluoropropilamina se agitaron a temperatura ambiente toda la noche La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (100-70/0-30) proporcionó 0,61 g (98%) de (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-carbámico como un sólido blanco, MS m/e 526,0 (M+H⁺), [α]_D²⁰ = -94° (1,1% en MeOH)

Ejemplo 83

10 (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl]-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico



a) 7-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona

15 (RS)-7-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona racémico se separó mediante cromatografía sobre Chiralpak EA usando una mezcla 15 85- de isopropanol y heptano como eluyente para proporcionar (S)-7-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, [α]_D²⁰ = -29° (1% en CHCl₃) y

(R)-7-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5H,7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona, [α]_D²⁰ = +26° (1% en CHCl₃)

b) (S)-2-Hidroxi-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-propionamida

25 Una solución de 0,26 g (0,85 mmol) de (S)-7-amino-5-

(2,2,2-trifluoro-etil)-5H-7H-dibenzo[b,d]azepin-6-ona en 18 ml de tetrahidrofurano se trató a 0°C con 0,08 g (0,94 mmol) de ácido L-láctico, 0,13 g (0,85 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol hidrato 297 µl (1,70 mmol) de N-etildiisopropilamina y 0,17 g (0,85 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1N acuoso /acetato de etilo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano (0-100/100-0) proporcionó 0,22 g (68%) de (S)-2-hidroxi-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-propionamida como un sólido gris, MS m/e 379,4 (M+H⁺), [α]_D²⁰ -23° (1,1% en CHCl₃).

15 c) (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl]-etil éster del ácido 4-nitro-fenil éster Carbónico

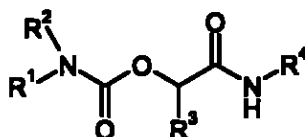
0,20 g de (0,53 mmol) (S)-2-hidroxi-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-propionamida en 5 ml de diclorometano se agitaron con 85 µl (1,06 mmol) de piridina y 0,13 g (0,64 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente toda la noche. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (0-100/100-0) proporcionó 0,07 mg (23%) de (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoyl]-etil éster del ácido 4-nitro-fenil éster Carbónico como un sólido blanco. MS m/e 544,3 (M+H⁺).

d) (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-
dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etil éster
del ácido (2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico

0,065 g (0,12 mmol) de (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-
5 trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo [b,d]azepin-7-
ilcarbamoil]-etil éster del ácido 4-nitro-fenil éster Car-
bónico y 0,26 ml de 2,2,3,3,3 pentafluoropropilamina se
agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La cromato-
grafía sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de
10 etilo (100-40/0-60) proporcionó 0,06 g (86%) de (S)-1-[(S)-
6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-
dibenzo [b,d]azepin-7-ilcarbamoil]-etil éster del ácido
(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-carbámico como una espuma
blanca, MS m/e 554,3 ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{25} = -4,4^\circ$ (0,75 % en
15 $CHCl_3$)

Reivindicaciones

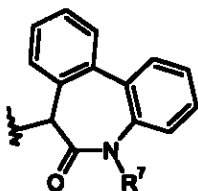
1 Compuestos de fórmula general



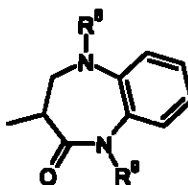
I

en donde

- 5 R^1 es $-(\text{CHR}')_q$ -arilo o $-(\text{CHR}')_q$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alquilo inferior alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno, o es alquilo inferior alqueno inferior, $-(\text{CH}_2)_n-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ -alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}$ -alquilo inferior,
- 10 $-(\text{CH}_2)_q$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CF}_2)_p-\text{CH}_q\text{F}_{(3-q)}$ o es $-(\text{CH}_2)_n-\text{CR}_2-\text{CF}_3$ en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo
- R es hidrógeno o alquilo inferior,
- n es 1, 2 ó 3,
- 15 m es 0 ó 1,
- p es 0 1 2 3 4 5 ó 6
- q es 0 1 2 ó 3,
- R^2 es hidrógeno o alquilo inferior,
- R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, CH_2CF_3 ,
- 20 $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F o es arilo opcionalmente mono di o tri-sustituidos por halógeno o es $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$, en donde R^5 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior
- R^4 es uno de los siguientes grupos



a) 6



b)

en donde

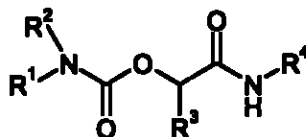
R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,

5 R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -fenilo $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -alquilo inferior, $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -alquilo inferior o $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,

10 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n-CF_3$,

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos

2 Compuestos de fórmula general



15

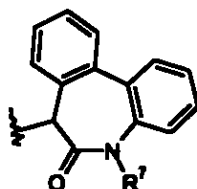
I-1

en donde

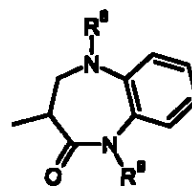
20 R^1 es $-(CH_2)_n$ -arilo o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono di- o tri-sustituidos por alquilo inferior alcoxilo inferior CF_3 o halógeno, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior $-(CH_2)_n$ -S-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CH_2F$ $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n-CF_2-CF_3$ $-(CH_2)_n-CF_2-CHF_2$, $-(CH_2)_n-CR_2-CF_3$, y en donde los dos radicales R forman junto

con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo,
 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior,
 R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2F$, CHF_2 , CF_3 ari-
 lo, opcionalmente mono, di o tri-sustituídos por haló-
 5 geno o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$, en donde R^5 y R^6 son indepen-
 dientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo infe-
 rior

R^4 es uno de los siguientes grupos



a) o



b)

10 en donde
 R^7 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,
 R^8 R^9 son independientemente el uno del otro hidróge-
 no, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-C(O)$ -fenilo,
 y sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas,
 15 enantiómeros ópticamente puros racematos o mezclas diaste-
 reoméricas de los mismos

3 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
 cación 1 en donde R^4 es a)

4 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
 20 cación 3, en donde R^1 es $-CH_2$ -fenilo, sin sustituir o mono
 di- o tri-sustituídos por alquilo inferior, alcoxilo infe-
 rior CF_3 o halógeno

5 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
 cación 4 en donde los compuestos son
 25 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

- ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3-difluoro-bencil)-
carbámico,
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-trifluorometil-
5 bencil)-carbámico,
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-metil-bencil)-
carbámico,
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
10 ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,4-difluoro-bencil)-
carbámico,
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,4-difluoro-bencil)-
carbámico,
- 15 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,5-trifluoro-bencil)-
carbámico, o
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,6-trifluoro-bencil)-
20 carbámico

6 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 3 en donde R^1 es $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_2F_{(3-q)}$

7 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 6 cuyos compuestos son

- 25 (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-
carbámico
- (S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

125

- ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico,
- 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido
- 5 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico,
- 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico,
- 1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil éster del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico
- 10 2-fluoro-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico,
- 15 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico
- (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3,3-trifluoro-propil)-carbámico
- 20 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3,4,4,4-pentafluoro-butil)-carbámico,
- 25 (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-carbámico,
- (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-

8

- 7-ylcarbamoil)-etil éster del ácido
do(2 2 3 3 4 4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-octil)-
carbámico
- (S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-
5 7-ylcarbamoil)-etil éster del ácido (2 2 2-trifluoro-etil)-
carbámico,
- (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ylcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2 3 3 3-pentafluoro-
propil)-carbámico,
- 10 (S)-1-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-
ylcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3 3-trifluoro-propil)-
carbámico
- (S)-1-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-
dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoil)-etil éster del ácido
15 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico, o
- (S)-1-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-
dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoil]-etil éster del ácido
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico
- 8 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
20 cación 3 en donde R¹ es -(CH₂)_n-cicloalquilo
- 9 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 8 en donde el compuesto es ciclopropilmetil-
carbamato de 3-metil-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-
dibenzo[b,d]azepin-7-ylcarbamoil)-butil éster del ácido
25 ciclopropilmetil-carbámico
- 10 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivin-
dicación 3, en donde R¹ es -(CH₂)_n-CR₂-CF₃, en donde los dos
radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo

127

cicloalquilo

11 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (1-trifluorometil-ciclopropilmetil)-carbámico

12 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ es alquilo inferior

10 13 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el compuesto es

(S)-1-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,3-dimetil-butil)-carbámico

15 14 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es b)

15 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14 en donde los compuestos son

20 (S)-1-((S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico

(S)-1-((S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico

25 2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil-carbamoiloxil)-ciclopropilmetil éster del ácido (S)-5-metil-4-oxo-3-[(S)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil-carbamoiloxil)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4] diazepin-1-carboxílico, o

(S)-1-[(S)-5-(ciclopropilmetil-carbamoiil)-2-oxo-1-(2,2,2-

B

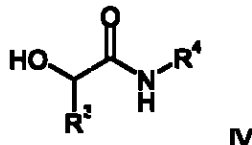
128

trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b][1,4]diazepin-3-ilcarbamoil]-etil éster del ácido
(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-carbámico

16 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I
5 como se define en las reivindicaciones 1 - 15, que compren-
de

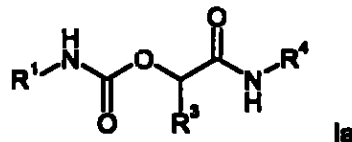
a) reaccionar un compuesto de fórmula



con a compuesto de fórmula



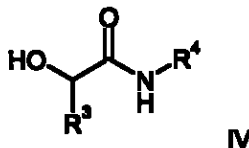
10 para formar un compuesto de fórmula



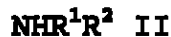
en donde $R^1 - R^4$ poseen el significado descrito en la rei-
vindicación 1, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula

15

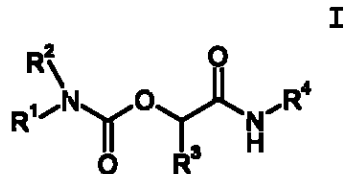


con un compuesto de fórmula



en presencia de un equivalente fosgeno adecuado y una
20 base, para dar un compuesto de fórmula

15



en donde $R^1 - R^4$ poseen el significado descrito en la reivindicación 1 y

5 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables

17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, preparado cuantas veces por un proceso como se reivindica en la reivindicación 15 o mediante un
10 método equivalente

18 Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 - 15 y excipientes farmacéuticamente aceptables

19 Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 18
15 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

134

TRADUCCIÓN OFICIAL
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CONTRATO DE CESIÓN DE INVENCION

Legalización de un contrato de cesión de invención documento escrito en inglés.

(firmas ilegibles)

Certificado Notarial y Apostilla de la CANCELLERÍA DE ESTADO DEL CANTÓN DE
BASILEA-CIUDAD (F HOFFMANN - LA ROCHE AG) documentos también escritos
en inglés

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
en la ciudad de Basilea Suiza
este día 12 de agosto de 2004
(firma: Dr Peter Kuster)
Abogado y Notario

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 29 días del mes de marzo de
2008

Gerhard Alexander Forster
Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 062,
1 de julio de 1995

- 0 - -

AUTENTICACIÓN OFICIAL

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

- 1 País Suiza
- Este documento público
- 2 está firmado por el Dr (en derecho) P Kuster
- 3 en su calidad de Notario Público
- 4 se halla provisto con sello/timbre del notario en Basilea

Certificado

- 5 en Basilea
- 6 el 13 de agosto de 2004

Gerhard Alexander Forster Moreno
GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 062,
1 de julio de 1995

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8 bajo el número 8682 / 13190

9 Sello/timbre

10 Firma

(fdo) Ruedl Eggs

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

-- 0 --

Colombia

Caso 21906

Declaración

Yo el, suscrito Notario público de Basilea/Sulza por este medio declaro que la³
copla adjunta titulada "Cesión" es una copla auténtica del documento original
que me ha sido presentada por

F Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Sulza

Basilea/Sulza este 12-08-2004 (décimo segundo día de agosto de dos mil
cuatro)

(fdo) Dr Peter Kuster, Notario, con aposición de su sello oficial redondo en
altorrelieve

**GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO**
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

484

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

676911-
Gerhard Foster
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2008 MAR 31 A 11 40

Leo
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

Dr Peter Kuster, Abogado y Notario Peterskirchplatz 12, Apartado Aéreo CH-4001 Basilea

Registrado en el protocolo de 2004 bajo el número 355

-- 0 --

Caso 21906

Cesión

YO/NOSOTROS los suscritos

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 Kitis químico ciudadano australiano
Eichbergweg 4 CH-4147 Aesch Suiza

Jens-Uwe Peters, químico, ciudadano alemán

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No 0622
3 Minjusticia 1995

Winkelmatten 8 D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Wolfgang Wostl químico, ciudadano alemán

Im Strick 2 D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

CEDENTES, declaramos por este medio que somos los inventores conjuntos de la invención titulada

**Derivados de dibenzo-azepin y benzo-diazepin sustituidos útiles como
Inhibidores de Gamma-Secretasa**

para la cual la primera solicitud fue radicada como sigue

<u>País</u>	<u>Fecha de radicación</u>	<u>Número de serie</u>
Europa	06.10.2003	03022650.0

y que a cambio de una consideración buena y valorable cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este medio, NOSOTROS hemos vendido, cedido y traspasado todos los derechos y título sobre y de dicha invención y de dichas solicitudes en todos los países del mundo a la CESIONARIA.

F Hoffmann-La Roche AG

Grenzacherstrasse 124

CH-4070 Basilea (Suiza)

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interpretes Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países.

Argentina Australia, Austria Bélgica Brasil, Canadá, Chile Colombia República
Checa Dinamarca Finlandia Francia Alemania Grecia Hungría Irlanda
Israel Italia, Japón Kazajstán, Corea, Luxemburgo México, Mónaco, Países
Bajos, Nueva Zelanda Noruega, Pakistán República Popular China Filipinas
Polonia Portugal Rusia Arabia Saudita Sudáfrica España, Suecia Suiza
Taiwán, Turquía Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte Ucrania,
Uruguay Estados Unidos de América Venezuela

En virtud de esta cesión dicha CESIONARIA tiene pleno derecho de solicitar y
obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios
propósitos y cuenta PATENTE DE PRIVILEGIO en todo el mundo,
especialmente en los países mencionados más arriba, y para reivindicar por ello
el derecho de prioridad de la(s) primera(s) solicitudes radicada(s) en los países
mencionados más arriba de acuerdo con las convenciones internacionales

Se requiere legalización

Véanse las firmas al respaldo

Firmada en Basilea, Suiza

el 22 de julio de 2004

(fdo) ilegible

Alexander Flohr

GERHARD ALEXANDER
FORSER MORENO
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No 0622
5 (Minjusticia) 1995

(fdo) ilegible	Guido Galley
(fdo) ilegible	Roland Jakob-Roetne
(fdo) ilegible	Eric Argirios Kitas
(fdo) ilegible	Jens-Uwe Peters
(fdo) ilegible	Wolfgang Wostl

Legalización

Certificamos por este medio que la firma de los mencionados más arriba

Alexander Flohr Guido Galley Roland Jakob-Roetne Eric Argirios Kitas

Jens-Uwe Peters Wolfgang Wostl

todos químicos

**al servicio de F Hoffmann-La Roche AG a quienes conozco personalmente es
auténtica**

Basilea, Suiza 5 de agosto de 2004

No 12759

Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

(fdo) Ruedi Eggs

**Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de
Basilea-Ciudad**

**GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No 0622
6 Minjusticia 1996**

Colombia

Case 21906

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/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 Basle/Switzerland

Basle/Switzerland this 12-08 2004 (twelfth day of August two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

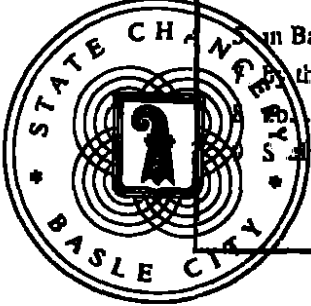
Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel

Leg. prot. 2004 No. 355

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2 is signed by *Dr. Peter Kuster*
3 in the /h for /as *Advokat und Notar*
4 and certified by the seal of the *Notar*

Certified
on **13 Aug. 2004**
by the State Chancellor of the Canton of Basel Stadt
866 2101190
12 Signature *Ruedi Eggs*



Assignment

137

I/WE the undersigned

Alexander Flohr chemist, a German citizen
~~St. Galler-Rang 143, CH-4054 Basel, Switzerland~~

Passwegstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland

Guido Galley chemist, a German citizen
Katzenbuckelweg 14 D 79618 Rheinfelden, GermanyRoland Jakob-Roetne, chemist, a German citizen
Oberer Baselbuck 37 D 79594 Inzlingen, GermanyEric 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, GermanyWolfgang 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

* ~~Substituted di-benzo-azepine derivatives~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows

Country	Filing date	Serial No.
Europe	06.10.2003	03022650.0

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.

* Substituted di-benzo-azepine and benzo-diazepine derivatives useful as Gamma-Secretase Inhibitors

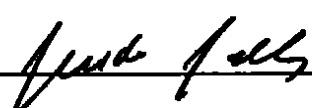
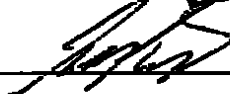
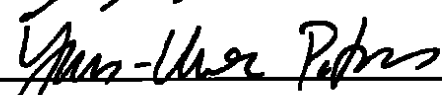
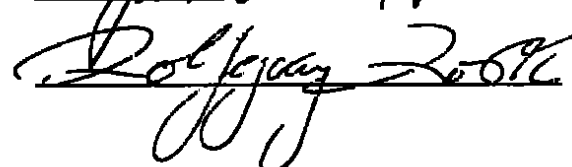
Legalization required

Signatures see reverse side

R

Signed at Basle, Switzerland

on July 22, 2004

	Alexander Flohr
	Guido Galley
	Roland Jakob Roetne
	Eric Argiros Kitas
	Jens Uwe Peters
	Wolfgang Wostl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

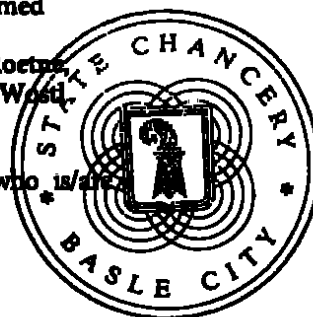
Alexander Flohr Guido Galley Roland Jakob-Roetne
Eric Argiros Kitas Jens-Uwe Peters, Wolfgang Wostl
all chemists

in the employ of F Hoffmann La Roche AG who is/are
personally known to us, is genuine

Basle, Switzerland

-5. Aug 2004

No 12759



State Chancery of the
Canton of Basle City


Ruedi Eggs

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 49
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ 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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

139

Folio 142-

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN - LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	06 34536
	Solicitud internacional	EP2004/010821
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	958
	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

31 JUL 2006

ALIX CARMENZA CRISPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos