



No. 07-053861-00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:30:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

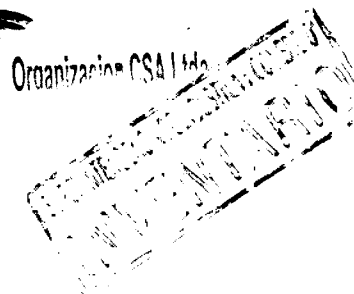
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



07-53861

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "DERIVADOS DE MALONAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 267/14 / A GIK 3/1

71. SOLICITANTE F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 20 MAY 2007

37/

80/

(FORMA P 10)

PET



No 07-053861 -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

FORMULARIO UNICO DE
PC
ENTRADA EN F/

No. 07-053861- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:30:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- ColombiaTeléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.comC.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: FLOHR, Alexander; JAKOB-ROETNE, Roland y WOSTL, Wolfgang.

Dirección: Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach; Oberer Baselblick 37, 79594
Inzlingen e Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012834

Fecha: 01/12/05

Publicación Internacional No. WO2006/061136 A3

Fecha: 15/06/06

⑥

Título (54) DERIVADOS DE MALONAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA PARA
EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 267/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP
EP

(32) Fecha

08-12-04
07-02-05

(31) Número de Solicitud

04106395.9
05100816.7

⑨

Comprobante de Pago No. 07-35,287

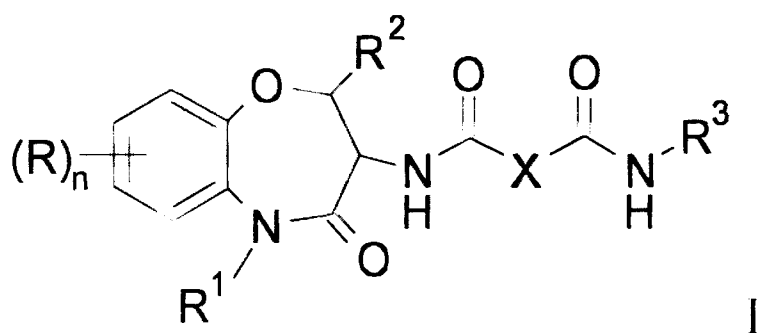
Fecha: Mayo 7 de 2007

10

LANEXOS

- ☒ 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 examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del 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.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053861- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:30:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176389-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35.287
FECHA : MAYO 7 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vlr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64016222	07/05/2007	7.446.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	162.000.00
	TOTAL :	482.000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

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, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

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

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

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

2004/2007

F

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Pang Uncoachea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

Lucas

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ 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 parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado

The undersigned, **F.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 the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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

Given and signed this *11th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien deidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mo ndatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al 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.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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 Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

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

Dr. P. Kuster
Notar

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. P. Kuch*

3. in his/her function as *Att. Notar*

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

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

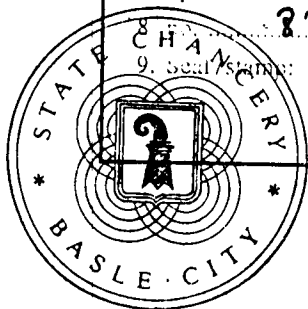
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 10 226

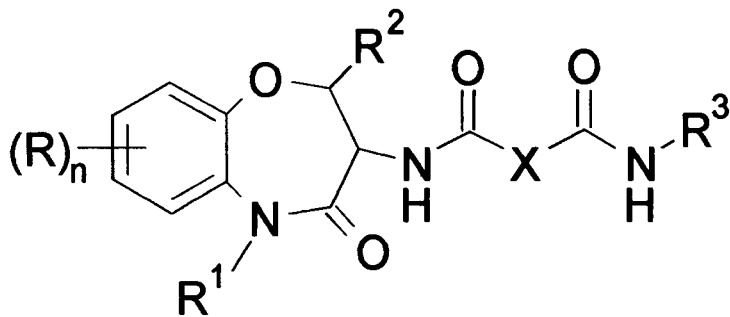
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



[Handwritten mark]



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012834

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D267/14 A61K31/553 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)

CO7D

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 BEILSTEIN, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, Y	WO 2005/040126 A (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER; GALLEY, GUIDO; JAKOB-ROETNE,) 6 de mayo de 2005 (2005-05-06) reivindicación 1 -----	1-24
P, Y	WO 2005/023772 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER; GALLEY, GUIDO; JAKOB-ROETNE,) 17 de marzo de 2005 (2005-03-17) reivindicación 1 -----	1-24
Y	WO 2004/069826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 19 de agosto de 2004 (2004-08-19) Ejemplos reivindicación 1 ---	1-24

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

° Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

17 de Mayo de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

29/05/2006

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Baston, E

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2005/012834

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 01/90084 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; CASTRO PINEIRO, JOSE, LUIS; CHURCHER, IAN) 29 de Noviembre de 2001 (2001-11-29) Ejemplos Reivindicación 1 -----	1-24
Y	WO 2004/100958 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; GALLEY, GUIDO; GOODNOW, ROBERT, ALAN, JR; PET) 25 de Noviembre de 2004 (2004-11-25) Ejemplos Reivindicación 1 -----	1-24

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012834

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005040126	A	06-05-2005	US	2005075327 A1	07-04-2005
WO 2005023772	A	17-03-2005	AU	2004270361 A1	17-03-2005
			CA	2537440 A1	17-03-2005
			US	2005054633 A1	10-03-2005
WO 2004069826	A	19-08-2004	AU	2004210036 A1	19-08-2004
			BR	PI0407262 A	31-01-2006
			CA	2514267 A1	19-08-2004
			CN	1745076 A	08-03-2006
			MX	PA05008172 A	05-10-2005
			US	2004220222 A1	04-11-2004
WO 0190084	A	29-11-2001	AU	784150 B2	09-02-2006
			AU	6043701 A	03-12-2001
			CA	2409998 A1	29-11-2001
			EP	1294702 A1	26-03-2003
			JP	2003534333 T	18-11-2003
			US	2004082572 A1	29-04-2004
WO 2004100958	A	25-11-2004	AU	2004238037 A1	25-11-2004
			CA	2524640 A1	25-11-2004
			US	2004235819 A1	25-11-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D267/14 A61K31/553 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)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2005/040126 A (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER; GALLEY, GUIDO; JAKOB-ROETNE,) 6 May 2005 (2005-05-06) claim 1	1-24
P,Y	WO 2005/023772 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER; GALLEY, GUIDO; JAKOB-ROETNE) 17 March 2005 (2005-03-17) claim 1	1-24
Y	WO 2004/069826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 19 August 2004 (2004-08-19) Examples claim 1	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2006

Date of mailing of the international search report

29/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012834

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/90084 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; CASTRO PINEIRO, JOSE, LUIS; CHURCHER, IAN) 29 November 2001 (2001-11-29) Examples claim 1 -----	1-24
Y	WO 2004/100958 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; GALLEY, GUIDO; GOODNOW, ROBERT, ALAN, JR; PET) 25 November 2004 (2004-11-25) Examples claim 1 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012834

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005040126 A	06-05-2005	US 2005075327 A1	07-04-2005
WO 2005023772 A	17-03-2005	AU 2004270361 A1	17-03-2005
		CA 2537440 A1	17-03-2005
		US 2005054633 A1	10-03-2005
WO 2004069826 A	19-08-2004	AU 2004210036 A1	19-08-2004
		BR PI0407262 A	31-01-2006
		CA 2514267 A1	19-08-2004
		CN 1745076 A	08-03-2006
		MX PA05008172 A	05-10-2005
		US 2004220222 A1	04-11-2004
WO 0190084 A	29-11-2001	AU 784150 B2	09-02-2006
		AU 6043701 A	03-12-2001
		CA 2409998 A1	29-11-2001
		EP 1294702 A1	26-03-2003
		JP 2003534333 T	18-11-2003
		US 2004082572 A1	29-04-2004
WO 2004100958 A	25-11-2004	AU 2004238037 A1	25-11-2004
		CA 2524640 A1	25-11-2004
		US 2004235819 A1	25-11-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

15 de Junio de 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/061136 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹:

C07D267/14 (2006.01) A61P25/28 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/012834

(22) Fecha de Registro Internacional: 1 de Diciembre de 2005
(01.12.2005)

(25) Idioma de registro:

INGLES

(26) Idioma de Publicación:

INGLES

(30) Información de Prioridad:

04106395.9 8 de Diciembre de 2004 (08.12.2004) EP
05100816.7 7 de Febrero de 2005 (07.02.2005) EP

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

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para Estados Unidos únicamente): FLOHR, Alexander [DE/CH]; Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach (CH). JAKOB-ROETNE, Roland [DE/DE]; Oberer Baselblick 37, 79594 Inzlingen (DE). WOSTL, Wolfgang [DE/DE]; Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

(74) Agente: POPPE, Regina; 124 Grenzacherstrasse, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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:

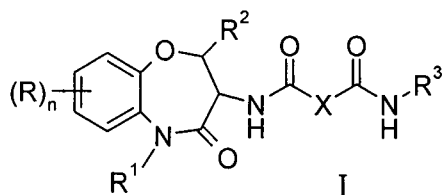
-- con reporte de búsqueda internacional
-- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones.

(88) Fecha de la publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

3 de agosto de 2006

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

(54) Título: DERIVADOS DE MALONAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en la que R es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno; R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo; R' es alcoxi inferior, hidroxilo o amino; R² es hidrógeno, alquilo inferior o di-(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo; R³ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-piridinilo; X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-; R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-; n es 0, 1 ó 2; a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y a todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 June 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/061136 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 267/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/012834

(22) International Filing Date:
1 December 2005 (01.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04106395.9 8 December 2004 (08.12.2004) EP
05100816.7 7 February 2005 (07.02.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F.
HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Gren-
zacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FLOHR, Alexan-
der [DE/CH]; Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach (CH).
JAKOB-ROETNE, Roland [DE/DE]; Oberer Baselblick
37, 79594 Inzlingen (DE). WOSTL, Wolfgang [DE/DE];
Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

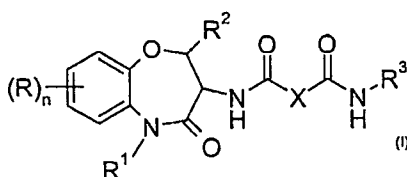
Published:

- 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

(88) Date of publication of the international search report:
3 August 2006

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: MALONAMIDE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF GAMMA-SECRETASE FOR THE TREATMENT OF
ALZHEIMER'S DISEASE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general Formula (I)
wherein R is halogen, lower alkyl or lower alkyl substituted by halogen; R¹ is
hydrogen, lower alkyl or lower alkyl substituted by halogen or hydroxy, or is
lower alkenyl, -(CH₂)_n-cycloalkyl, -(CH₂)_n-COR', or is benzyl, optionally sub-
stituted by halogen, or is -(CH₂)_n-morpholinyl; R' is lower alkoxy, hydroxy or
amino; R² is hydrogen, lower alkyl or di-lower alkyl, lower alkyl substituted
by halogen or hydroxy, or is benzyl or cycloalkyl; R³ is lower alkyl or lower
alkyl substituted by halogen, or is benzyl, optionally substituted by two halo-

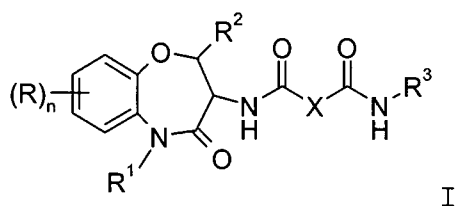
gen atoms, or is -(CH₂)_n-cycloalkyl or -(CH₂)_n-pyridinyl; X is -CR⁴R⁴- or -CR⁴R⁴-O-; R⁴/R⁴' is independently from each other
hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy or -CH₂-2-[1,3]dioxalan-; N is 0, 1 or 2; to pharmaceutically suitable acid
addition salts thereof and to all forms of optically pure enantiomers, recemates or diastereomers and diastereomeric mixtures thereof
for the treatment of Alzheimer's disease.

WO 2006/061136 A3

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

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

- 5 R es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
- R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo;
- 10 R' es alcoxi inferior, hidroxilo o amino;
- R² es hidrógeno, alquilo inferior o di-(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo;
- 15 R³ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-piridinilo;
- X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;
- 20 R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-;
- n es 0, 1 ó 2;
- sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los
- 25 mismos y todas las formas de enantiómeros ópticamente puros,

racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CH}_2-$.

5 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno.

5. Compuestos según la reivindicación 4, dichos
10 compuestos son:

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetra-
15 hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida-epimero 1,

2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

20 N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
25 propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

5 N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

10 N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

15 7. Compuestos según la reivindicación 6, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

8. Compuestos según la reivindicación 7, dicho compuesto es la N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
20 7-il)-malonamida.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

10. Compuestos según la reivindicación 9, en los que R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno.

25 11. Compuestos según la reivindicación 10, dichos son los siguientes:

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-

- fluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
5 N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
10 dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
15 oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidrox-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
20 {(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo,
N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
25 fluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

5 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

10 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es -C(alquilo inferior)(hidroxi).

15 13. Compuestos según la reivindicación 12, en los que R³ es alquilo inferior sustituido por halógeno.

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

20 N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

25 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
5 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
10 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
15 (2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
20 tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
25 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-

- fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
5 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
10 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
15 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
20 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
25 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(CH_3)_2-O-$.

5 16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(F)(CH_2CH_2CH_3)-$.

17. Compuestos según la reivindicación 16, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

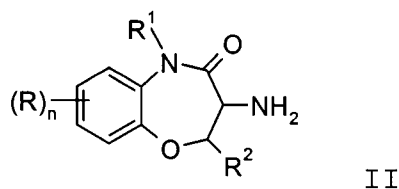
18. Compuestos según la reivindicación 17, dichos
10 compuestos son:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida o

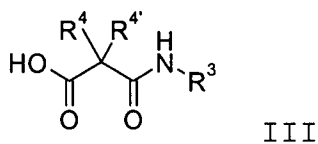
15 N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida.

19. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I, definido en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

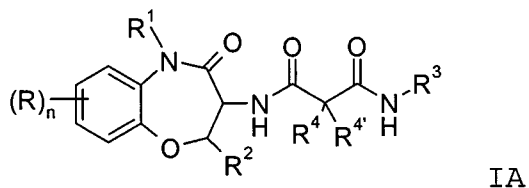
20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

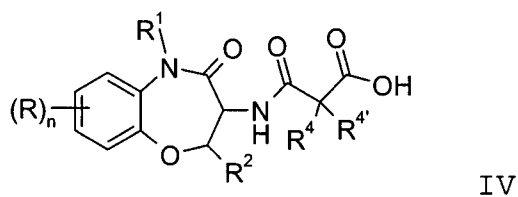


para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

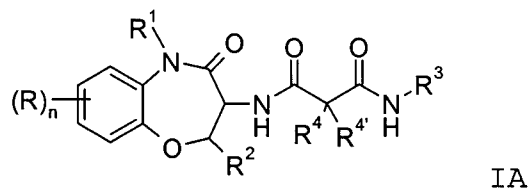


5

con un compuesto de la fórmula

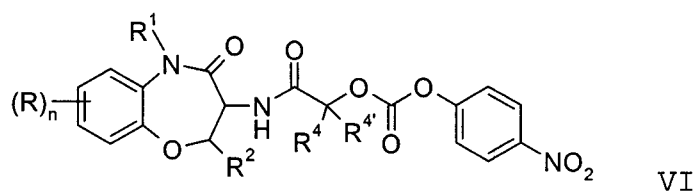


para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente;

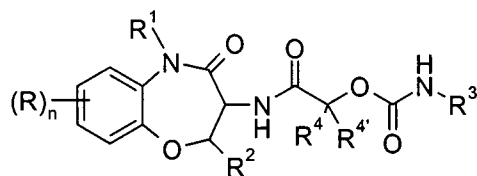
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



IB

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, y,

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

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 19 o por un método equivalente.

10 21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un medicamento según la reivindicación 21 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

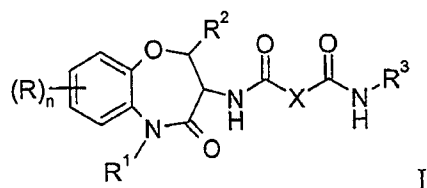
15 23. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

24. La invención tal como se ha descrito.

- 119 -

Claims

1. Compounds of the general formula



5 wherein

R is halogen, lower alkyl or lower alkyl substituted by halogen;

R¹ is hydrogen, lower alkyl or lower alkyl substituted by halogen or hydroxy, or is lower alkenyl, -(CH₂)_n-cycloalkyl, -(CH₂)_n-COR', or is benzyl, optionally substituted by halogen, or is -(CH₂)_n-morpholinyl;

10 R' is lower alkoxy, hydroxy or amino;

R² is hydrogen, lower alkyl or di-lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen or hydroxy, or is benzyl or cycloalkyl;

R³ is lower alkyl or lower alkyl substituted by halogen, or is benzyl, optionally substituted by two halogen atoms, or is -(CH₂)_n-cycloalkyl or -(CH₂)_n-pyridinyl;

15 X is -CR⁴R^{4'}- or -CR⁴R^{4'}-O-;

R⁴/R^{4'} is independently from each other hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy or -CH₂-2-[1,3]dioxalan-;

n is 0, 1 or 2;

pharmaceutically suitable acid addition salts thereof and all forms of optically pure
20 enantiomers, racemates or diastereomers and diastereomeric mixtures thereof.

2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is -CH₂-.

3. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is -CHCH₃- or
25 -CH(CH₂CH₃)-.

4. Compounds according to claim 3, wherein R^3 is lower alkyl substituted by halogen.

5. Compounds according to claim 4, which compounds are

- 5 2-methyl-N-((S)-9-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
2-methyl-N-((S)-9-methyl-8-oxo-4-trifluoromethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide-epimer 1,
2-methyl-N-((6R,7S)-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
10 N-((6R,7S)-1-fluoro-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-((6R,7S)-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
15 N-((6R,7S)-6,9-dimethyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-((6R,7S)-6,9-dimethyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-ethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-[(6R,7S)-9-(4-chloro-benzyl)-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
20 N-((6R,7S)-1-fluoro-6,9-dimethyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide or
N-((6R,7S)-2-fluoro-6,9-dimethyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide.

- 25 6. Compounds of formula I in claim 1, wherein X is $-\text{CHCH}_3-$ or $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

7. Compounds according to claim 6, wherein R^3 is benzyl, substituted by two halogen atoms.

- 30 8. Compounds according to claim 7, which compound is
N-(3,5-difluoro-benzyl)-2-methyl-N'-(6R,7S)-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-malonamide.

9. Compounds of formula I in claim 1, wherein X is $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

10. Compounds according to claim 9, wherein R³ is lower alkyl, substituted by halogen.

11. Compounds according to claim 10, which compounds are

- 5 N-((6R,7S)-1-fluoro-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-[(6R,7S)-9-(4-chloro-benzyl)-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-((6R,7S)-1-fluoro-6,9-dimethyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-
- 10 benzocyclohepten-7-yl)-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-[(6R,7S)-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-((6R,7S)-9-cyclopropylmethyl-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-
- 15 aza-benzocyclohepten-7-yl)-2,2-dimethyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-((6R,7S)-9-allyl-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-[(6R,7S)-2-fluoro-9-(2-hydroxy-ethyl)-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-
- 20 aza-benzocyclohepten-7-yl]-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
{(6R,7S)-2-fluoro-6-methyl-7-[2-methyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propylcarbamoyl)-propionylamino]-8-oxo-7,8-dihydro-6H-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-9-yl}-acetic acid methyl ester,
- 25 N-((6R,7S)-6-benzyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-((6R,7S)-6-cyclopropyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2,2-dimethyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-((6R,7S)-6-ethyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2,2-
- 30 dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2,2-dimethyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-
- 35 aza-benzocyclohepten-7-yl]-2,2-dimethyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide
or

N-[(6R,7S)-2-fluoro-6-(2-hydroxy-ethyl)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2,2-dimethyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide.

12. Compounds according to claim 1, wherein X is -C(lower alkyl)(hydroxy).

5

13. Compounds according to claim 12, wherein R³ is lower alkyl, substituted by halogen.

14. Compounds according to claim 13, wherein the compounds are

- 10 N-[(6R,7S)-6-cyclopropyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- N-[(6R,7S)-2-fluoro-9-(2-hydroxy-ethyl)-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-(R or S)-hydroxy-2-methyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-
- 15 propyl)-malonamide,
- N-[(6R,7S)-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-(R or S)-hydroxy-2-methyl-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- N-[(6R,7S)-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-
- 20 9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-(R or S)-hydroxy-2-methyl-N'-(3,3,3-trifluoro-propyl)-malonamide,
- N-[(6R,7S)-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-(R or S)-hydroxy-2-methyl-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
- 25 N-[(6R,7S)-2-fluoro-6-methyl-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-(R or S)-hydroxy-2-methyl-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
- N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2,2-dimethyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-
- 30 malonamide,
- (S or R)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
- (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
- 35 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide

- (R or S)-2-ethyl-N-((6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-hydroxy-N-(3,3,3-trifluoro-propyl)-malonamide,
 (R or S)-2-ethyl-N-((6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-hydroxy-N-(3,3,3-trifluoro-propyl)-malonamide,
 5 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-
 10 malonamide,
 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-
 15 tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide,
 N-[(6R,7S)-2-fluoro-6-(2-hydroxy-ethyl)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-(R or S)-hydroxy-2-methyl-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
 20 N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-(R or S)-hydroxy-2-methyl-N'-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-
 25 malonamide,
 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-malonamide,
 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-
 30 tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide, or
 (R or S)-2-ethyl-N-[(6R,7S)-6-ethyl-2-fluoro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten-7-yl]-2-hydroxy-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-malonamide.

35

15. Compounds of formula I in claim 1, wherein X is -C(CH₃)₂-O-.

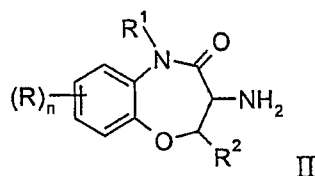
16. Compounds of formula I in claim 1, wherein X is $-\text{C}(\text{F})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

17. Compounds according to claim 16, wherein R^3 is benzyl, substituted by two
5 halogen atoms.

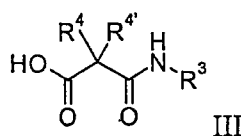
18. Compounds according to claim 17, which compounds are
N-(3,5-difluoro-benzyl)-2-fluoro-N'-((6R,7S)-6-methyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-
9-aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-propyl-malonamide or
10 N-(3,5-difluoro-benzyl)-N'-((6R,7S)-6,9-dimethyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-
aza-benzocyclohepten-7-yl)-2-fluoro-2-propyl-malonamide.

19. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which
process comprises

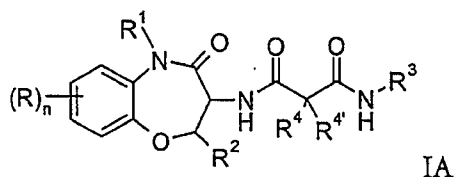
a) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula

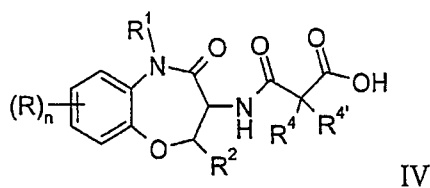


20 wherein R, R^1 , R^2 , R^3 and $\text{R}^4/\text{R}^{4'}$ and n are as described above.

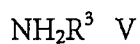
or

- 125 -

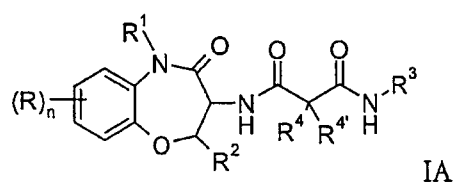
b) reacting a compound of formula



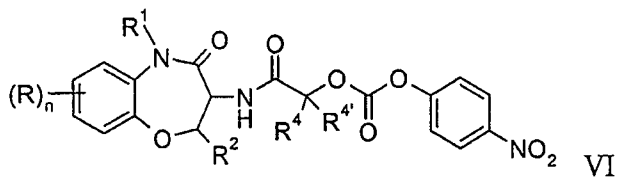
with a compound of formula



5 to a compound of formula

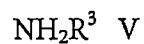
wherein R, R¹, R², R³ and R⁴/R^{4'} and n are as described above.

c) reacting a compound of formula

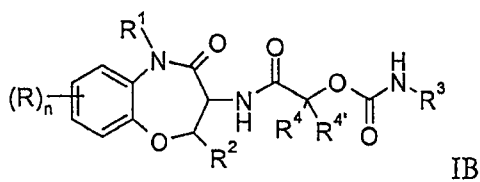


10

with a compound of formula



to a compound of formula

15 wherein R, R¹, R², R³ and R⁴/R^{4'} and n are as described above and.

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

20. A compound according to any one of claims 1 – 18, whenever prepared by a process as claimed in claim 19 or by an equivalent method.

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

22. A medicament according to claim 21 for the treatment of Alzheimer's disease.

23. The use of a compound in any one of claims 1 – 18 for the manufacture of medicaments for the treatment of Alzheimer's disease.

10 24. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22585	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012834	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01.12.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.12.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

INV. C07D267/14 A61K31/553 A61P25/28
A61P3/10

Solicitante

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

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 5 hojas, incluyendo esta carátula.
3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:
 - a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.
 - b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | | |
|-------------------------------------|------------------|---|---------------------------|
| ☒ | 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
06.06.2006

Fecha de terminación de este reporte
05.02.2007

Nombre y dirección de correo de la IPEA
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 892399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax. +49 892399-4465

Funcionario autorizado
Baston, Eckhard
Teléfono No. +49 89 2399-8229

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/012834

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.

☒ Una traducción de la solicitud internacional en, 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 has 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

1-118 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-24 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 Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/012834

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. Afir)ación

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-24
No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS) Si: Reivindicaciones 1-24
No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-24
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7):

ver hoja separada

CASILLA No.VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Sección V

Los siguientes documentos fueron citados en el reporte de búsqueda y fueron considerados para el examen de la presente solicitud:

- D3: WO 2004/069826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 19 de agosto de 2004 (2004-08-19)
D4: WO 01/90084 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; CASTRO PINIERO, JOSE, LUIS; CHURCHER, IAN) 29 de noviembre de 2001 (2001-11-29)
D5: WO 2004/100958 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; GALLEY, GUIDO; GOODNOW, ROBERT, ALAN, JR; PET) 25 de noviembre de 2004 (2004-11-25)

La presente solicitud está dirigida a derivados de malonamida que actúan como inhibidores de la gama-secretasa y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos están caracterizados por la presencia de un anillo de lactam de 7 miembros que además comprende un átomo de oxígeno y que es condensado en un ciclo de benceno. Ningún documento de la técnica anterior revela estructuras con las características anteriormente mencionadas. Se cumplen los requerimientos del Art. 33(2) PCT.

Los documentos D3 y D4 revelan estructuras para la misma solicitud que no tienen ningún átomo de oxígeno en el anillo. D5 anticipa compuestos con una posición diferente del átomo de oxígeno en comparación con las estructuras actualmente reivindicadas. El solicitante proporcionó argumentos que revelan diferencias estructurales adicionales respecto al modo de sustitución. Por lo tanto, se considera que las estructuras actualmente reivindicadas representan una contribución no obvia sobre la técnica anterior, también en vista de los datos de actividad presentados en las páginas 17-18 de la descripción (Art. 33(3) PCT).

Las expresiones “alquil inferior” u “opcionalmente sustituido” usadas en las reivindicaciones no son claras (Art. 6 PCT).

La reivindicación 24 no es aceptable en vista del Art. 6 del PCT.

Sección VI

El documento de prioridad de la presente solicitud no está disponible aún. En caso de que la materia objeto actualmente reivindicada no esté completamente sustentada por el documento de prioridad, D1 y D2

podrían ser relevantes para la evaluación de novedad y/o nivel inventivo en la fase nacional/europea.

- D1: WO 2005/040126 A (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER; GALLEY, GUIDO; JAKOB-ROETNE) 6 de mayo de 2005 (2005-05-06)
- D2: WO 2005/023772 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER; GALLEY GUIDO; JAKOB-ROETNE) 17 de marzo de 2005 (2005-03-17)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22585		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2005/012834		International filing date (day/month/year) 01.12.2005	Priority date (day/month/year) 08.12.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D267/14 A61K31/553 A61P25/28				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 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 electronic 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 report ☐ 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 06.06.2006		Date of completion of this report 05.02.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Baston, Eckhard Telephone No. +49 89 2399-8229		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012834

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-118 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012834

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	1-24
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-24
	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

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D3: WO 2004/069826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 19 August 2004 (2004-08-19)
D4: WO 01/90084 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; CASTRO PINEIRO, JOSE, LUIS; CHURCHER, IAN) 29 November 2001 (2001-11-29)
D5: WO 2004/100958 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; GALLEY, GUIDO; GOODNOW, ROBERT, ALAN, JR; PET) 25 November 2004 (2004-11-25)

The present application is directed to malonamide derivatives which act as inhibitors of gamma-secretase and might thus be useful for the treatment of Alzheimer's disease. The compounds are characterized by the presence of a 7-membered lactam ring which furthermore contains an oxygen atom and which is condensed to a benzene cycle. No document of the prior art reveals structures with the aforementioned features. The requirements of Art. 33(2) PCT are met.

Documents D3 and D4 disclose structures for the same application which do not have any oxygen atom in the ring. D5 anticipates compounds with a different position of the oxygen atom in comparison to the presently claimed structures. The applicant provided arguments which reveal further structural differences with respect to the mode of substitution. Thus it is considered that the presently claimed structures represent a non-obvious contribution over the prior art, also in view of the activity data presented on pages 17-18 of the description (Art. 33(3) PCT).

The expressions "lower alkyl" or "optionally substituted" used in the claims are not clear (Art. 6 PCT).

Claims 24 is not acceptable in view of Art. 6 PCT.

To section VI

The priority document of the present application is not yet available. In case that the presently claimed subject matter is not fully supported by the priority document, D1 and D2

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

International application No.

PCT/EP2005/012834

might be relevant for the assessment of novelty and / or inventive step in the national / European phase.

D1: WO 2005/040126 A (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER;
GALLEY, GUIDO; JAKOB-ROETNE,) 6 May 2005 (2005-05-06)

D2: WO 2005/023772 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; FLOHR, ALEXANDER;
GALLEY, GUIDO; JAKOB-ROETNE) 17 March 2005 (2005-03-17)

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

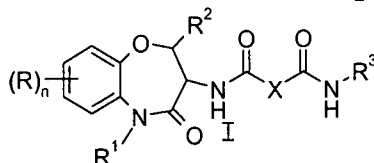
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE MALONAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-
SECRETASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula

5 general



en la que

R es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo; R' es alcoxi inferior, hidroxilo o amino;

15 R² es hidrógeno, alquilo inferior o di-(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo;

R³ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos
20 átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-piridinilo;

X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;

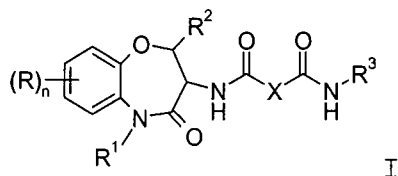
R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o -CH₂-2-
25 [1,3]dioxalano-;

n es 0, 1 ó 2;

a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y a todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros
30 de los mismos, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

DERIVADOS DE MALONAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general



5 en la que

R es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es alquilenilo inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo
10 opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo;

R' es alcoxi inferior, hidroxilo o amino;

R² es hidrógeno, alquilo inferior o di-(alquilo inferior),
15 alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo;

R³ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-
20 piridinilo;

X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;

R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-;

25 n es 0, 1 ó 2;

a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y a todas las formas de enantiómeros ópticamente

puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.

Tal como se emplea en esta descripción, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo saturado de
5 cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son los grupos que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

10 Tal como se emplea en esta descripción, el término "alquenilo inferior" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un doble enlace.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno"
15 significa un grupo alquilo ya definido, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares.

El término "alquilo inferior sustituido por hidroxí" significa un grupo alquilo ya definido antes, en el que por
20 lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido por hidroxí, por ejemplo $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

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

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

El término "alcoxi inferior" significa un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado ya definido antes y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido
5 fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general I son inhibidores de la secretasa γ y que los
10 compuestos afines pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de los cánceres frecuentes, incluidos, pero sin limitarse a ellos: los carcinomas cervicales y de mama y los tumores malignos del sistema hemato-poyético.

15 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más frecuente de la demencia senil. Patológicamente, la AD se caracteriza por la deposición de amiloide en el cerebro, en forma de placas extracelulares y de ovillos neurofibrilares intracelulares. Las placas de amiloides se componen princi-
20 palmente de péptidos amiloides (péptidos abeta), que se forman a partir de la proteína precursora de amiloides β (APP) por una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de la APP, las más abundantes entre ellas son las proteínas que tienen una longitud de 695,
25 751 y 770 aminoácidos. Pueden formarse a partir de un solo gen por empalme diferencial. Los péptidos abeta derivan del mismo dominio que la APP, pero difieren en sus extremos N y

C, las especies principales tienen una longitud de 40 y 42 aminoácidos.

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

La secretasa β es una aspartil-proteasa típica. La secretasa γ es una entidad proteolítica compuesta por varias proteínas, su composición exacta es conocida de forma incompleta. Sin embargo, las presenilinas son componentes
20 esenciales de esta entidad y pueden representar un nuevo grupo de aspartil-proteasas atípicas, que rompen el dominio TM de sus sustratos y son por sí mismas proteínas de membrana politópicas. Otros componentes esenciales de la secretasa γ pueden ser la presenilina, la nicastrina y los productos de
25 los genes aph-1 y pen-2. Los sustratos probados de la secretasa γ son la APP y las proteínas del grupo de receptores Notch (muesca), sin embargo, la secretasa γ ha perdido la especificidad de sustrato y puede romper otras proteínas

de membrana que no tienen relación con la APP ni con la Notch. Por medios genéticos, es decir, ablación de los genes 1 y 2 de la presenilina o del gen de la nicastrina, se ha demostrado que la secretasa γ es absolutamente imprescindible
5 para la señalización de la Notch. Esto se ha confirmado posteriormente por tratamiento con inhibidores específicos de la secretasa γ .

Los receptores de la Notch no solo son esenciales para el desarrollo embrionario, sino que además desempeñan un
10 papel crítico en diversos tejidos del organismo adulto, que continúa sufriendo proliferación y diferenciación, p.ej. las células hematopoyéticas y los epitelios del intestino y de la piel. La señalización de los receptores de la Notch tiene lugar a través de una secuencia ordenada de acontecimientos:
15 la fijación sobre un ligando del grupo Delta o Jagged, la rotura del dominio extracelular con una proteasa ADAM (TACE) y la posterior rotura con la secretasa γ dentro del dominio transmembrana de la Notch. La última rotura equivale a la liberación del dominio citoplásmico, que entonces sufre una
20 translocación hacia el núcleo, en el que actúa con otras proteínas como regulador de un grupo específico de genes.

Uno de los roles de la Notch en la oncogénesis humana se ha establecido con total claridad en el caso de la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL). Algunos casos
25 raros de la T-ALL indican una translocación cromosómica (7:9) que conduce a una activación constitutiva de la Notch1. Recientemente se ha publicado que aprox. el 50% de todos los casos de T-ALL tienen una mutación puntual del receptor de la

Notch1, que provoca además una sobreactivación. Se ha constatado que el crecimiento de algunas líneas celulares derivadas de tales leucemias es sensible al tratamiento con la secretasa γ , lo cual confirma el papel esencial que desempeña
5 la señalización de la Notch1.

En varios artículos recientes se ha debatido un rol más amplio de la Notch en la oncogénesis, dichos artículos describen que se requiere su señalización para mantener el fenotipo neoplásico en células transformadas con ras. La
10 desregulación y la vía de señalización de ras se han detectado en un gran número de cánceres frecuentes, incluido el carcinoma cervical y el cáncer de mama.

La actividad de la secretasa γ es absolutamente indispensable para la producción de los péptidos abeta. Esto
15 se ha demostrado por medios genéticos, es decir, por la ablación de genes de presenilina y por compuestos inhibidores de bajo peso molecular. Con arreglo a la hipótesis amiloide de la AD, la producción y la deposición de las abeta es la causa última a la que se atribuye la enfermedad, por consi-
20 guiente se ha pensado que los inhibidores selectivos y potentes de la secretasa γ podrían ser útiles para la prevención y el tratamiento de la AD.

Los compuestos de esta invención serán, pues, útiles para el tratamiento de la AD por bloqueo de la actividad de
25 la secretasa γ y por reducción o prevención de la formación de los diversos péptidos abeta amiloidogénicos. Además, los compuestos de esta invención pueden utilizarse para tratar tumores y trastornos proliferantes.

Son numerosos los documentos que describen los actuales conocimientos sobre la inhibición de la secretasa γ, por ejemplo las publicaciones siguientes:

- The EMBO Journal 23, 483-488, 2004,
- 5 Biochemistry 43 (30), 9774-9789, 2004,
- Nature Reviews/Neuroscience, vol. 3, 281, abril 2002,
- Biochemical Society Transactions, vol. 30, parte 4, 2002,
- Current Topics in Medicinal Chemistry, 2, 371-383, 2002,
- Current Medicinal Chemistry, vol. 9, n° 11, 1087-1106, 2002,
- 10 Drug Development Research, 56, 211-227, 2002,
- Drug Discovery Today, vol. 6, n° 9, 459-462, mayo 2001,
- FEBS Letters, 483, 6-10, 2000,
- Science, vol. 297, 353-356, julio 2002,
- Journ. of Medicinal Chemistry, vol. 44, n° 13, 2039-2060,
- 15 2001,
- Nature Cell Biology 2, 461-462, 2000,
- Nature 398, 518-522, 1999,
- Nature Cell Biology 3, 1129-1132, 2001,
- PNAS 98, 7487-7491, 2001,
- 20 Cancer Cell 1, 75-87, 2002,
- Science 306, 269-271, 2004,
- Mol. Cell. Biol. 23, 655-664, 2003,
- Nature Medicine 8, 979-986, 2002 y
- Oncogene 22, 6598-6608, 2003.

- 25 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de

enfermedades, relacionados con la inhibición de la secretasa y, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de
5 la enfermedad de Alzheimer o de cánceres frecuentes, incluidos pero sin limitarse a ellos: los carcinomas cervicales y el cáncer de mama.

Otro objeto de la invención son todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y
10 mezclas de diastereómeros de compuestos de la fórmula I.

Son grupos preferidos de compuestos aquellos en los X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ o $-\text{C}(\text{F})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

En concreto, los compuestos preferidos son aquellos, en
15 los que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Son compuestos de este grupo, en los que R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno, los compuestos siguientes:
2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malo-
20 namida,

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida,

2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
25 aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-

propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

5 N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

15 N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

20 Son también preferidos los compuestos, en los que X es -CHCH₃- o -CH(CH₂CH₃)-, R³ es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno, por ejemplo el compuesto siguiente:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida.

25 Son también preferidos los compuestos, en los que X es -C(alquilo inferior)(hidroxi) y R³ es alquilo inferior sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

- N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malona-
- 10 mida,
- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- 15 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- 20 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- (S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
- 25 (2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
- (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
- 5 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
- 10 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
- 15 7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
- 20 7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- 25 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
- (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-

fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-
fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
5 7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-
fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-
10 fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

Son también preferidos aquellos compuestos, en los que
X es $-C(CH_3)_2$.

Los compuestos de este grupo, en los que R^3 es alquilo
15 inferior sustituido por halógeno, son los compuestos
siguientes:

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida,
20 N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
25 pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 10 { (6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo,
- N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 15 N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 25 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-

dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que X es $-C(F)(CH_2CH_2CH_3)-$.

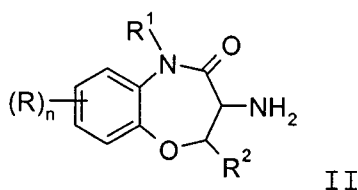
5 Los compuestos de este grupo, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno, son los compuestos siguientes:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida o

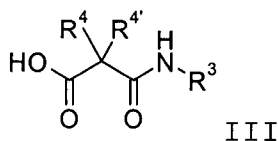
10 N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida.

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

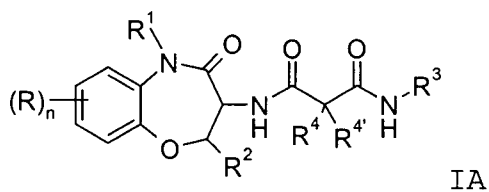
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20 con un compuesto de la fórmula

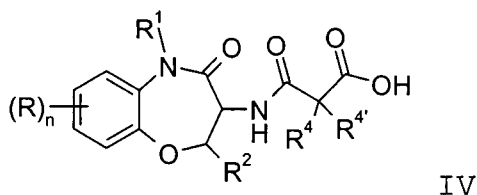


para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente,

o b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

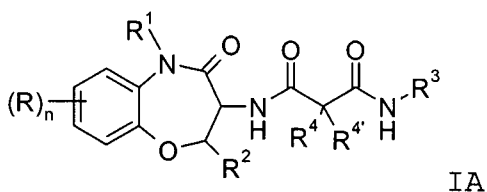


5

con un compuesto de la fórmula

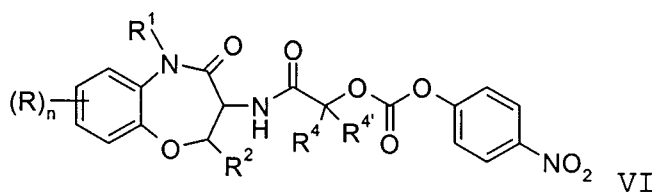


para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente;

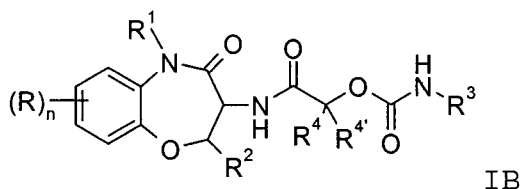
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente,
y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales
5 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

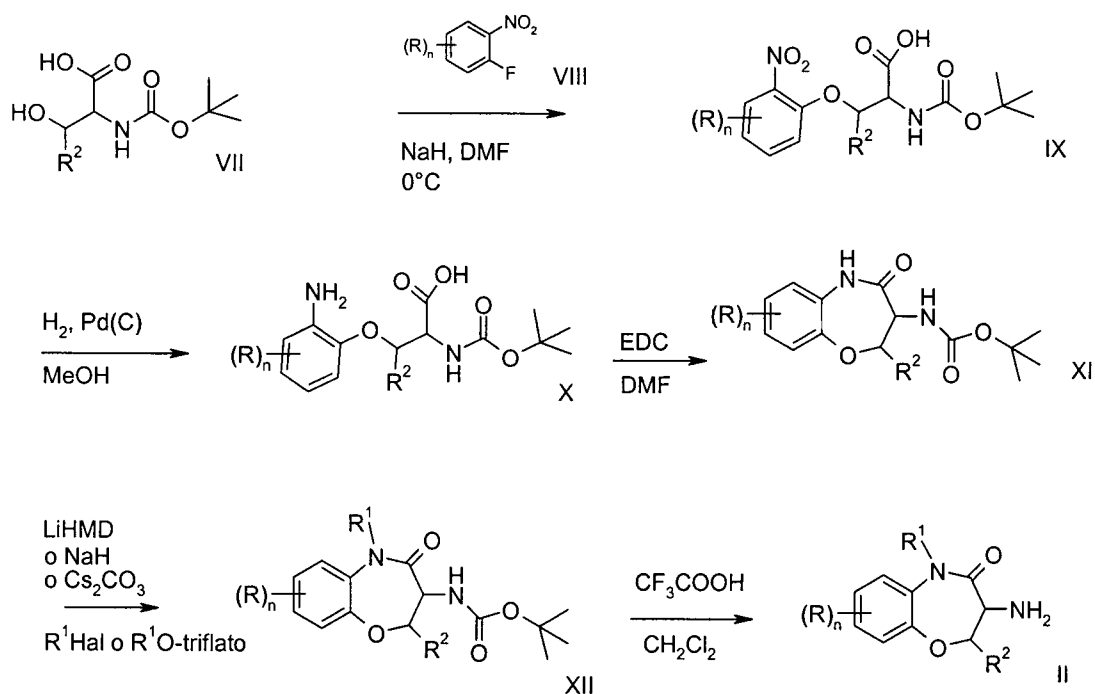
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los siguientes esquemas 1 - 6:

Los materiales de partida de las fórmulas III, V, VII, VIII, XII, XIII y XIV son compuestos conocidos o que pueden
10 obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de los expertos en química orgánica.

Se utilizan las abreviaturas siguientes:

DMF	dimetilformamida
EDC	clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidratado,
DIPEA	diisopropiletilamina
THF	tetrahidrofurano
LDA	diisopropilamida de litio

Esquema 1



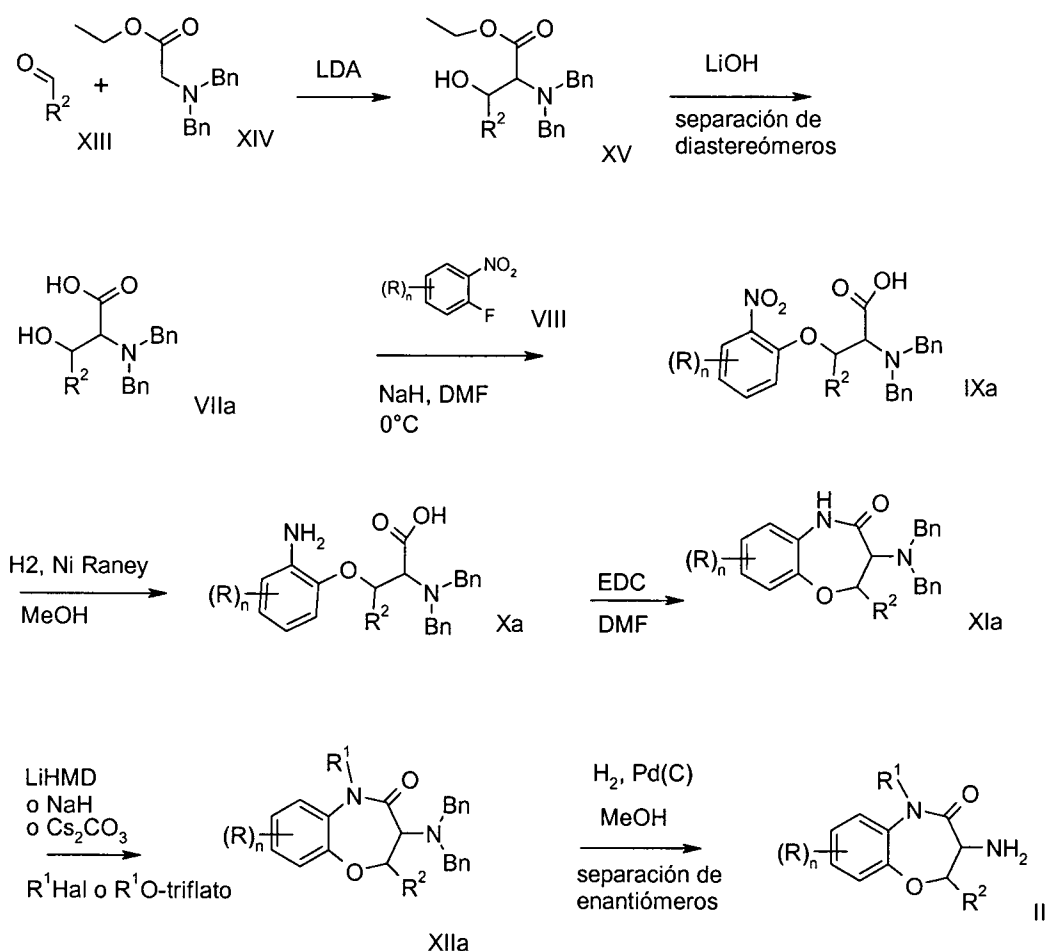
en las que R, R¹ y R² y n tienen los significados definidos
5 anteriormente.

Con arreglo al esquema 1 se pueden obtener los
compuestos de la fórmula II del modo siguiente:

Un compuesto de la fórmula VII, por ejemplo el ácido 2-
tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico, en dimetilfor-
10 mamida se añade a 0°C a una suspensión de hidruro sódico en
dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 1 hora y
entonces se añade un compuesto de la fórmula VIII, por
ejemplo el 2,5-difluor-nitrobenceno. Pasadas 3 horas más de
agitación a 0 °C se vierte la mezcla sobre agua/hielo y se
15 purifica. Se obtiene compuesto de la fórmula IX, que seguida-
mente se hidrogena con Pd(10 %)/C. Se trata el compuesto
obtenido de la fórmula X con el clorhidrato de la N-(3-
dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida en dimetilformamida

y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se obtiene un compuesto de la fórmula XI, que se trata con un compuesto de la fórmula $R^1\text{Hal}$ o $R^1\text{O-triflato}$ para obtener un compuesto de la fórmula XII. El compuesto correspondiente de la fórmula II puede obtenerse por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano durante 3 horas.

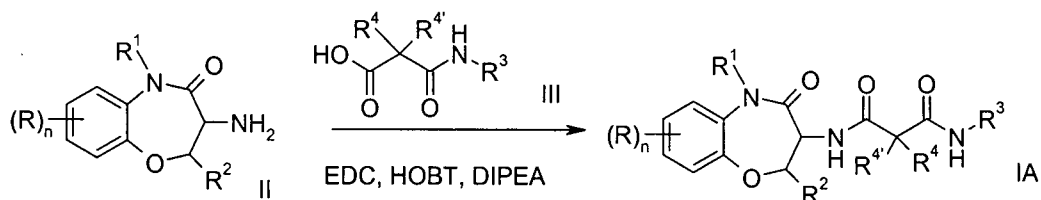
Esquema 2



en el que R, R^1 y R^2 y n tienen los significados definidos anteriormente.

Un proceso alternativo para la obtención de compuestos de la fórmula II es el descrito en el esquema 2.

Esquema 3



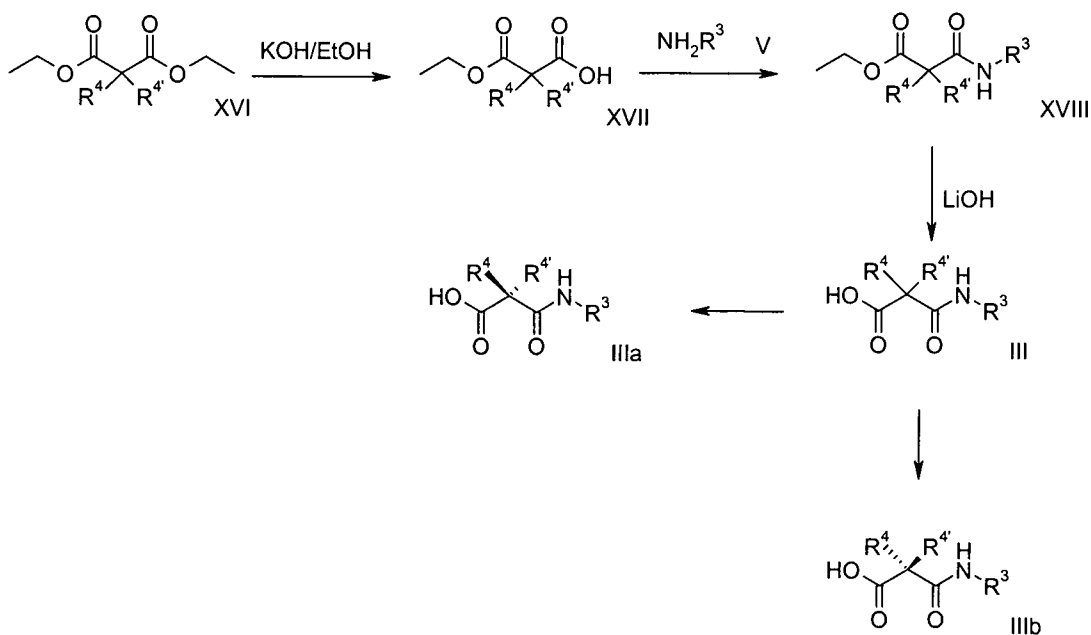
en el que R, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente.

- 5 Un compuesto de la fórmula IA puede obtenerse del modo siguiente:

A una solución de un compuesto de la fórmula II en tetrahidrofurano se le añade un compuesto de la fórmula III, por ejemplo el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
 10 malonámico, 1-hidroxibenzotriazol hidratado, clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo.

15

Esquema 4



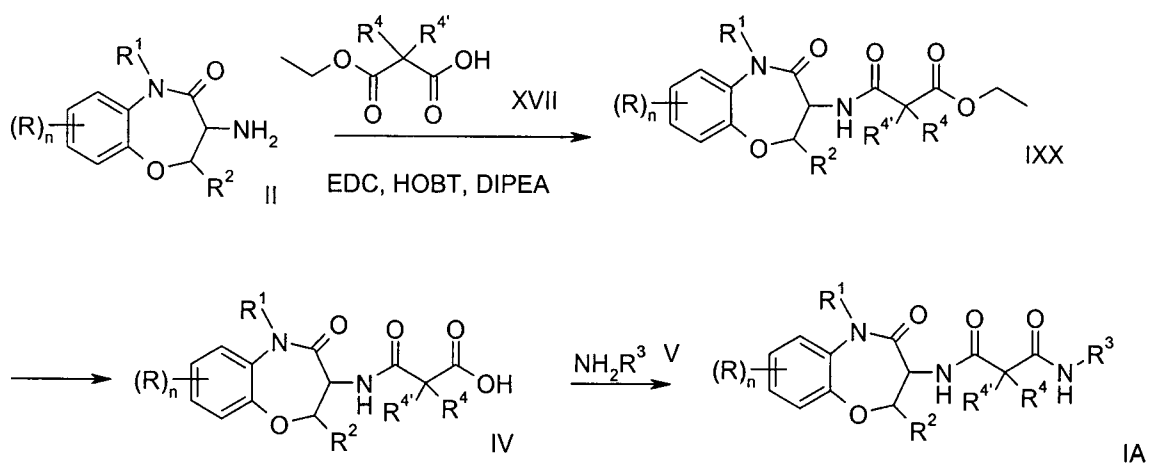
en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Un compuesto de la fórmula III puede obtenerse del modo siguiente:

5 A una solución de hidróxido potásico en etanol se le
añade un compuesto de la fórmula XVI, por ejemplo metil-
malonato de dietilo, y se mantiene la mezcla en ebullición a
reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se
concentra y se purifica. A continuación se añaden una
10 solución de metil-malonato de monoetilo en tetrahidrofurano,
un compuesto de la fórmula V, por ejemplo la 2,2,3,3,3-pen-
tafluorpropilamina, el clorhidrato de la N-(3-dimetilami-
nopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol hidra-
tado y N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a
15 temperatura ambiente durante 18 h y se purifica. A esta
solución de un compuesto de la fórmula XVIII en tetrahi-
drofurano se le añaden agua e hidróxido de litio y se agita
la mezcla a temperatura ambiente durante una noche.

Todas las formas de enantiómeros ópticamente puros,
20 racematos o mezclas de diastereómeros pueden obtenerse por
métodos convencionales o del modo descrito en los ejemplos 1
- 85.

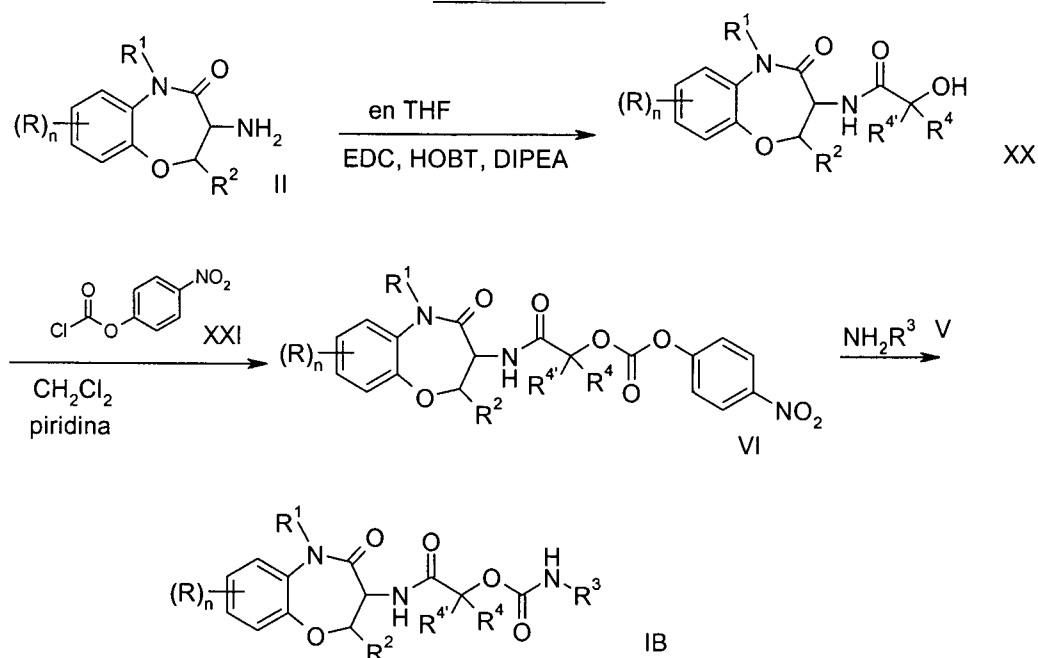
Esquema 5



en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

5

Esquema 6



El significado de los sustituyentes se ha definido anteriormente.

10

Un compuesto de la fórmula IB se obtiene del modo siguiente:

A una solución de un compuesto de la fórmula II, por ejemplo la 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en tetrahidrofurano se le añade el ácido L-(+)-láctico, 1-hidroxibenzotriazol hidratado, clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y diisopropiletilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre ácido clorhídrico acuoso, se extrae y se purifica.

Después se trata el compuesto obtenido de la fórmula XX con cloroformiato de 4-nitrofenilo y con un compuesto de la fórmula V, por ejemplo la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, para obtener un compuesto de la fórmula IB.

La descripción detallada se encontrará en los ejemplos 1 - 85.

Algunos compuestos de la fórmula I pueden convertirse en la correspondiente sal de adición de ácido, por ejemplo los compuestos que tengan un grupo amina.

La conversión puede realizarse por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o de un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. De forma típica, la base libre se

disuelve en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares y el ácido se añade en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La
5 sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

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

La separación de los dos isómeros se realiza de forma habitual, por ejemplo por cromatografía flash a través de gel
15 de sílice,, utilizando como eluyente un gradiente de 100%:0% a 50%:50% de una mezcla de heptano y acetato de etilo.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. En concreto, se ha encontrado que
20 los compuestos de la presente invención inhiben la secretasa γ.

Los compuestos se investigan aplicando los ensayos que se indican a continuación.

Descripción del ensayo de la secretasa γ

25 La actividad de los compuestos ensayados puede evaluarse mediante pruebas que midan la rotura proteolítica de sustratos idóneos provocada por la actividad de la secretasa γ. Pueden ser ensayos celulares, en los que p.ej. se

fusiona un sustrato de la secretasa y es por su dominio citoplásmico con un factor de transcripción. Se transfectan las células con este gen de fusión y un gen informante (reporter), p.ej., la luciferasa de la luciérnaga, cuya
5 expresión se amplía con el factor de transcripción. La rotura del sustrato fusionado por acción de la secretasa y conducirá a la expresión del gen informante, cuyo seguimiento puede realizarse con ensayos apropiados. La actividad de la secretasa y puede determinarse también "in vitro" en ensayos
10 sin células, p.ej., incubando un lisado celular que contenga el complejo de secretasa y con un sustrato idóneo derivado de la APP, que se rompe para obtener péptidos abeta. Puede determinarse la cantidad de péptidos producida mediante ensayos ELISA específicos. Las líneas celulares de origen
15 neuronal secretan péptidos abeta, que pueden medirse mediante ensayos ELISA específicos. El tratamiento con compuestos que inhiben la secretasa y conduce a una reducción de los abeta secretados, proporcionando de este modo una medida de la inhibición.

20 El ensayo "in vitro" de la actividad de la secretasa y utiliza una fracción de membrana HEK293 como fuente de secretasa y un sustrato APP recombinante. Este último consta de 100 aminoácidos de extremo C de la APP humana fusionados con una cola 6xhistidina, para cuya purificación
25 se expresa en *E. coli* en un vector de expresión regulable, p.ej. el pEt15. Esta proteína recombinante corresponde al fragmento de APP truncada, que resulta después de la rotura de la secretasa y del dominio extracelular y que constituye

75

el sustrato de la secretasa γ . El principio del ensayo se describe en Li, Y.M. y col., PNAS 97(11), 6138-6143, 2000. Las células Hek293 se rompen mecánicamente y se aísla la fracción microsómica por centrifugación diferencial. Se
5 solubilizan las membranas en un detergente (0,25 % CHAPSO) y se incuban con el sustrato APP. Los péptidos abeta productos por la rotura del sustrato efectuada por la secretasa γ se determinan por ensayos ELISA específicos, ya descritos (Brockhaus, M. y col., Neuroreport 9(7), 1481-1486, 1998).

10 Los compuestos preferidos presentan una IC₅₀ < 200 nM. En el listado siguiente se indican algunos datos de la inhibición de la secretasa γ :

Ejemplo n°	IC ₅₀ in vitro	Ejemplo n°	IC ₅₀ in vitro
3	172	51	29
12a	177	52	110
15	70	53	90
17	190	56	140
18	150	63b	15
21	160	65b	160
22	23	66b	30
23	30	69a	10
28	100	70a	7
31	110	71a	28
33	90	73a	130
34	80	74	25
36	40	78a	19
37	70	78b	130

75

Ejemplo n°	IC ₅₀ in vitro	Ejemplo n°	IC ₅₀ in vitro
38	35	79a	14
39	170	79b	90
42	110		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas.

- 5 Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej.
- 10 en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

- Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánico u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por
- 15 ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina
- 20 blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales

soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o
5 hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para
10 variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

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

Según la invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para
25 controlar o prevenir enfermedades basándose en la inhibición de la secretasa γ , por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o los cánceres frecuentes, incluidos pero sin limitarse a ellos: los carcinomas cervicales y los carcinomas de mama.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 0,01 a 5 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá rebasarse el límite superior 10 indicado, si se considera indicado.

a) Formulación de tabletas (granulación húmeda):

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

1. Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
- 15 2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

b) Formulación de cápsulas:

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la 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
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

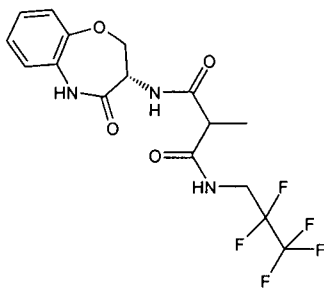
1. Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 5 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Los compuestos de los ejemplos son pueden existir en forma de mezclas de diastereoisómeros, en forma de 10 racematos o de compuestos ópticamente puros.

Ejemplo 1

2-metil-N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malo-
namida



a) 2-metil-malonato de monoetilo

A una solución de 6,44 g (115 mmoles) de hidróxido potásico en 200 ml de etanol se le añaden 20,0 g de metil-malonato de dietilo (115 mmoles) y se mantiene la mezcla en
5 reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra por destilación, se le añaden 50 ml de agua y se extrae la mezcla con éter (dos veces 50 ml). Se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico 4M y se extrae con acetato de etilo (tres veces 50 ml). Se reúnen las fases
10 orgánicas, se secan (MgSO_4), se concentran a presión reducida y se utilizan sin más purificación, EM m/e (%) = 101,1 (100), 147,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 8).

b) 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo

15 A una solución de 1,56 g (10,6 mmoles) de metil-malonato de monoetilo en 20 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,58 g (10,6 mmoles) de 2,2,3,3,3-pentafluorpropil-amina, 2,05 g (10,6 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,44 g (10,6 mmoles) de
20 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 2,75 g (21,2 mmoles) de N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla sobre HCl 0,5 N (50 ml) y después se extrae con diclorometano (tres veces 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se extraen con una
25 solución acuosa 0,5 N de NaHCO_3 , se secan (MgSO_4) y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el residuo por filtración en columna (hexano/acetato de etilo = 2:1),

obteniéndose 2,38 g (81%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco, EM m/e (%) = 276,1 (M-H⁺, 100).

c) ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

5 A una solución de 1,8 g (6,5 mmoles) del 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano se le añaden 20 ml de agua y 1,09 g (26 mmoles) de hidróxido de litio y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concen-
10 tración con vacío se añade agua (50 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano (tres veces 30 ml). Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 8 N y se extrae con diclorometano (tres veces 30 ml).

Se reúnen las fases orgánicas de la segunda extracción,
15 se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío, obteniéndose 1,62 g (94%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 247,9 (M-H⁺, 100).

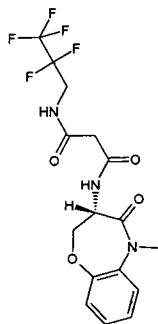
d) 2-metil-N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
20 namida

A una solución de 0,07 g (0,37mmoles) de la (S)-7-amino-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en 7 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,15 g (0,59 mmoles) del ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico,
25 0,09 g (0,59 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 0,12 g (0,59 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida y 1,0 ml (5,9 mmoles) de diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente

durante una noche se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano (gradiente 0-80/100-20), obteniéndose 0,06 g (23%) de la 2-metil-N-((S)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 410,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 2

N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

Se obtiene en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a), EM m/e (%) = 234,1 (M-H⁺, 100).

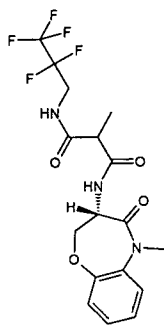
b) N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

A una solución de 0,06 g (0,31mmoles) de la (S)-7-amino-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-

ona en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,07 g (0,31 mmoles) del ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico, 0,04 g (0,31 mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 0,06 g (0,31 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y 0,1 ml (0,62 mmoles) de la diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se añade la mezcla a una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Por extracción con diclorometano y posterior lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y secado con sulfato sódico y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano se obtienen 0,05 g (39%) de la N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 410,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 3

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



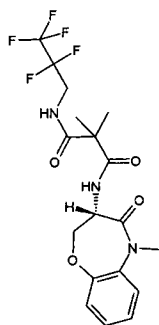
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos comparables con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b empleando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico en lugar de del ácido N-(2,2,3,3,3-

pentafluor-propil)-malonámico, EM m/e (%) = 424,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 4

2,2-dimetil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

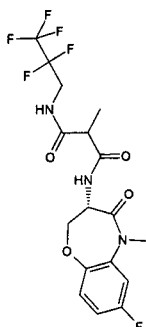
10 Se obtiene en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando dimetil-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a), EM m/e (%) = 262,1 (M-H⁺, 100).

15 b) 2,2-dimetil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos comparables con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico en lugar del ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico, EM m/e (%) = 436,5 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 5

N-((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



5

a) ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico

Se añaden a 0°C 5,00 g (24,4 mmoles) del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico en 5 ml de dimetilformamida a una suspensión de 2,25 g (51,7 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 5 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 1 hora y después se le añaden 4,5 ml (26,8 mmoles) de 2,5-difluor-nitrobenceno. Después de agitar durante 3 horas más a 0°C se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 añadiendo 7 ml de ácido clorhídrico acuoso del 25%. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:1 se obtienen 4,35 g (52%) del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico en forma de sólido amarillo, EM m/e (%) = 343,0 (M-H⁺, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se hidrogenan 4,35 g del ácido (S)-2-tert-butoxi-carbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico en 80 ml de metanol con 0,14 g de Pd(10%)/C. Por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 9:1 se
5 obtienen 2,08 g (52%) del ácido (S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico en forma de sólido ligeramente marrón, EM m/e (%) = 313,0 (M-H⁺, 100).

c) ((S)-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

10 Se agitan a temperatura ambiente durante una noche 1,96 g (6,24 mmoles) del ácido (S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico y 1,20 g (6,24 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbo-diimida en 25 ml de dimetilformamida. Por extracción con
15 agua/acetato de etilo y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 1,58 g (86%) del ((S)-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 314 (M+NH₄⁺, 13), 297 (M+H⁺, 40), 241 (100), 197 (63).

20 d) ((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

A una solución de 1,62 g (5,46 mmoles) del ((S)-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 20 ml de tetrahidrofurano
25 se le añaden a -75°C 4,57 g (5,46 mmoles) bis(trimetilsilil)-amida de litio (al 20% en tetrahidrofurano) y, pasados 10 minutos, se añaden 0,34 ml (6,55 mmoles) de yoduro de metilo. Se continúa la agitación durante una noche al tiempo que se

deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente por destilación y se añaden 300 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenosulfato sódico. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 2:8 se obtienen 0,87 g (51%) del ((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 333 (M+Na⁺, 15), 311 (M+H⁺, 70), 255 (100).

10 e) (S)-7-amino-2-fluor-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se trata durante 3 horas una solución de 0,85 g (2,74 mmoles) del ((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 20 ml de diclorometano con 21 ml de ácido trifluoracético. Por extracción con una solución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano y eliminación del disolvente se obtienen 0,52 g (90%) de la (S)-7-amino-2-fluor-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 211,3 (M+H⁺, 100).

f) N-((S)-2-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

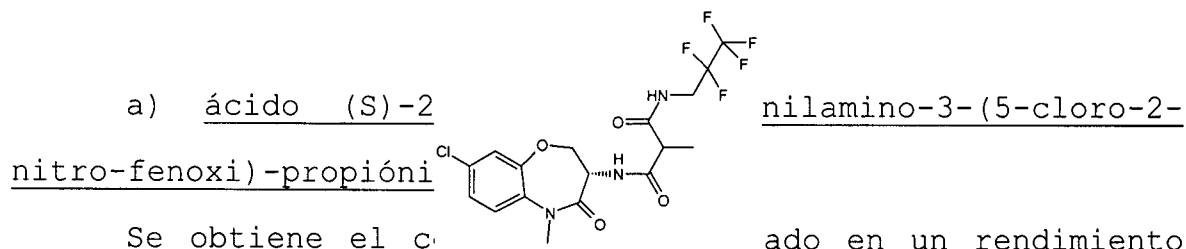
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 71% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-fluor-9-metil-

6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 442,3 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 6

N-((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

10



del 57 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-hidroxi-propiónico y el 4-cloro-2-fluornitrobenceno, EM m/e (%) = 359,0 (M-H⁺, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-5-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxi-carbonilamino-propiónico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 50 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-(5-cloro-2-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 331,0 (M+H⁺, 100).

25 c) ((S)-3-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 85 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-5-clorofenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e (%) = 311,0 (M-H⁺, 100).

d) ((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 65 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-3-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 327,1 (M+H⁺, 100).

e) (S)-7-amino-3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 227,3 (M+H⁺, 100).

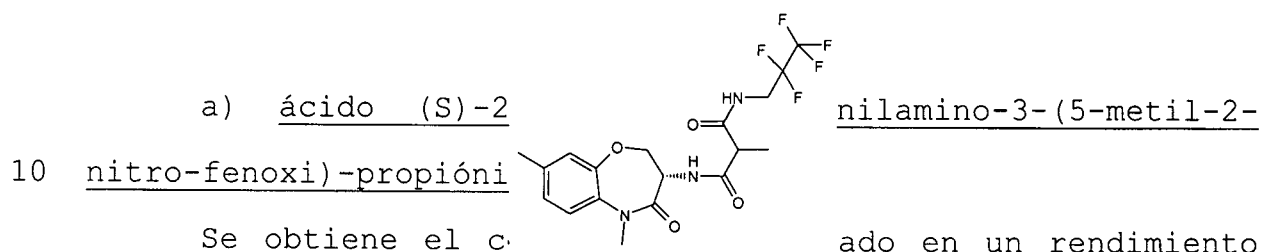
f) N-((S)-3-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 458,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 7

N-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

5



del 61 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico y el 3-fluor-4-nitrotolueno, EM
15 m/e (%) = 339,0 (M-H⁺).

b) ácido (S)-3-(2-amino-5-metil-fenoxi)-2-tert-butoxi-carbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 44 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-(5-metil-2-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 311,0 (M+H⁺, 100).

c) ((S)-3-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38 % con arreglo a los procedimientos descritos en el

ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-5-metil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e = 293,4 (M+H⁺), 237,1 (M-tBu), 193,1 (M-BOC).

d) ((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 76 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-3-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 307,3 (M+H⁺, 100).

e) (S)-7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 84% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, RMN-H1 (ppm, CDCl₃): 1,59 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,35-4,44 (m, 1H), 6,95-7,60 (m, 3H).

f) N-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (S)-7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

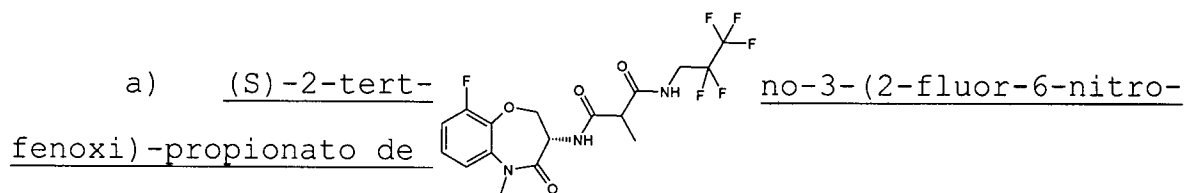
Ejemplo 8a

N-((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

5 Ejemplo 8b

N-((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

10



15 Se trata a -3°C

s una solución de 3,00

g (19 mmoles) de 2-fluor-6-nitrofenol y 7,26 g (28 mmoles) de trifenilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano con 4,34 ml (28 mmoles) azodicarboxilato de dietilo. A continuación se añaden 5,44 g (18 mmoles) del éster bencílico de la N-tert-butoxicarbonil-L-serina y después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo (gradiente de 0-100 a 50:50), obteniéndose 2,40 g (30%) del (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-fluor-6-nitro-fenoxi)-propionato de ben-

20

25

cilo en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 452,1 ($M+NH_4^+$, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-6-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxi-carbonilamino-propiónico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-(2-fluor-6-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 314,9 ($M+H^+$, 100).

10 c) ((S)-4-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 53 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-6-fluor-15 fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e (%) = 297,0 ($M+H^+$, 100).

d) ((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento 20 del 86 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-4-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-bu-tilo, EM m/e (%) = 311,1 ($M+H^+$, 100).

e) (S)-7-amino-4-fluor-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-25 aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 68% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-

tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de
tert-butilo, EM m/e (%) = 210,9 ($M+H^+$, 100).

f) N-((S)-4-fluor-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

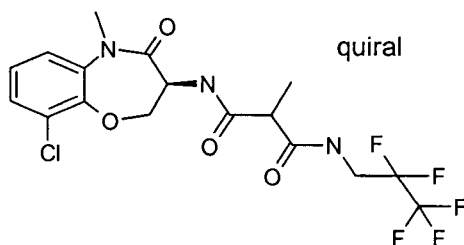
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-4-fluor-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se obtienen los epímeros por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo; epímero 1: EM m/e (%) = 440,1 ($M-H^+$, 100), $[\alpha]_{589} = -131^\circ$ (0,28% en MeOH); epímero 2: EM m/e (%) = 440,2 ($M-H^+$, 100), $[\alpha]_{589} = -161^\circ$ (0,23% en MeOH).

Ejemplo 9a

N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

20 Ejemplo 9b

N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2



a) (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-cloro-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo

Se trata a 0°C y en atmósfera inerte una solución de 6,5 g (25 mmoles) de trifenilfosfina en 20 ml de tetrahydro-
5 furano con 3,9 ml (25 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. A continuación se añaden 3,0 g (17 mmoles) de 2-cloro-6-nitrofenol y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 minutos. Finalmente se añaden 4,93 g (17 mmoles) de (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propionato de bencilo y se
10 deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, para la purificación se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se tritura en éter a 0°C. Se filtra el óxido de trifenilfosfina precipitado y se lava con éter. Se reúnen los líquidos
15 filtrados y se concentran, obteniéndose 12,8 g del producto en bruto en forma de aceite amarillo-marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice, utilizando heptano y acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 3,9 g (50%) del compuesto epigrafiado en forma de
20 aceite amarillo, $[\alpha]_{589} = -5,96^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM m/e (%) = 468,1 (M+NH₄⁺, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-6-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxi-carbonilamino-propiónico

De manera similar a la descrita en el ejemplo 5b), por
25 hidrogenación del (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-cloro-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo, utilizando níquel Raney en lugar de paladio como catalizador se obtiene (91%)

el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón, EM m/e (%) = 329,3 ($M-H^+$, 100).

c) ((S)-4-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 63 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (S)-3-(2-amino-6-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -85,7^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM
10 m/e (%) = 330,0 ($M+NH_4^+$, 100).

d) ((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 97 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo
15 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((S)-4-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de aceite amarillo, $[\alpha]_{589} = -83,2^\circ$ (c = 0,9% en MeOH), EM m/e (%) = 327,1 ($M+H^+$, 100).

e) (S)-7-amino-4-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo
5e) por eliminación del grupo protector del ((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
25 7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate, $[\alpha]_{589} = -178,0^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM m/e (%) = 227,1 ($M+H^+$, 100).

f) N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

N-((S)-4-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

Se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (S)-7-amino-4-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (ej. 1c).

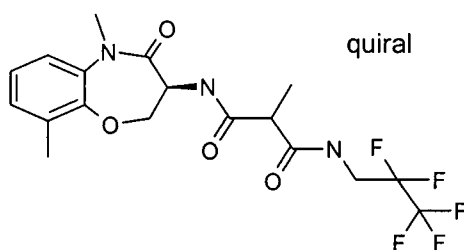
Se realiza la separación de los dos isómeros por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 100%:0% a 0%:100% de heptano y acetato de etilo. Se obtiene un 19% del rendimiento teórico del isómero eluido en primer lugar en forma de espuma incolora, $[\alpha]_{589} = -29,5^\circ$ ($c = 0,4\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 456,3 ($M-H^+$, 100) y un 7% del isómero eluido en segundo lugar en forma de espuma incolora, $[\alpha]_{589} = -53,6^\circ$ ($c = 0,2\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 456,4 ($M-H^+$, 100).

Ejemplo 10a

N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

25 Ejemplo 10b

N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2



a) (S)-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-tert-butilo

Se tratan por goteo en atmósfera inerte y con exclusión
5 de la humedad, a 0°C, durante 15 minutos una solución de 6,9
g (102 mmoles) de imidazol en 80 ml de diclorometano con una
solución de 2,2 ml (30 mmoles) de cloruro de tionilo en 30 ml
de diclorometano. Una vez finalizada la adición, se deja
calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se
10 continúa la agitación durante 30 minutos. A continuación se
añade por goteo a -78°C una solución de 5,0 g (17 mmoles) de
(S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propionato de benci-
lo en 20 ml de diclorometano. Pasada 1 hora a -78°C se deja
calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se
15 continúa la agitación durante una noche. Para la purifi-
cación, se interrumpe la reacción añadiendo 150 ml de una
solución de ácido cítrico (del 10%). Se separa la fase
orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se
concentra. Se disuelve el producto en bruto (5,5 g de un
20 aceite incoloro) en 50 ml de acetato de etilo y se enfría a
0°C. A continuación se añade una solución acuosa (al 10%) de
9,0 g (29 mmoles) de metaperyodato sódico, se enfría a 0°C y
se añaden 0,36 g (2 mmoles) de óxido de rutenio (IV) hidra-
tado. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se separa
25 la fase orgánica, se filtra a través de Dicalite y gel de

sílice y finalmente se concentra a presión reducida. Se obtienen 4,0 g (66%) del (S)-2,2-dioxo-2 λ ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-tert-butilo en forma de sólido gris, $[\alpha]_{589} = -21,51^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM m/e (%) = 356,0 (M-H⁺, 100).

b) (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-metil-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo

En atmósfera inerte y con exclusión de la humedad se trata a 0°C una solución de 1,5 g (10 mmoles) de 2-metil-6-nitro-fenol [publicación patente alemana 3536192] en 30 ml de N,N-dimetilformamida en porciones con 0,42 g (18 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral). Una vez finalizada la adición, se continúa la agitación durante 1 hora a 0°C. Seguidamente se añaden 3,85 g (11 mmoles) de (S)-2,2-dioxo-2 λ ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-tert-butilo y se continúa la agitación a 0°C durante 3 horas, después a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se evapora el disolvente a presión reducida, se trata el residuo con 100 ml de ácido clorhídrico (1 N) y después se extrae 3 veces con 150 ml de acetato de etilo. Se obtiene el producto en bruto (4,0 g) en forma de aceite de color marrón oscuro, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 100%:0% a 50%:50% de heptano y acetato de etilo. Se obtienen 1,4 g (33%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, $[\alpha]_{589} = -1,45^\circ$ (c = 1,0% en MeOH), EM m/e (%) = 431,4 (M+H⁺, 13).

c) ácido (S)-3-(2-amino-6-metil-fenoxi)-2-tert-butoxi-carbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 93 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-metil-6-nitro-fenoxi)-propionato de bencilo, en forma de espuma ligeramente marrón, $[\alpha]_{589} = -7,63^\circ$ ($c = 1,0\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 309,3 ($M-H^+$, 100).

d) ((S)-4-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (S)-3-(2-amino-6-metil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -137,82^\circ$ ($c = 0,792\%$ en MeOH), p.f. = 179°C , EM m/e (%) = 293,3 ($M+H^+$, 100).

e) ((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 28 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((S)-4-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de aceite viscoso marrón, $[\alpha]_{589} = -83,36^\circ$ ($c = 0,615\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 307,3 ($M+H^+$, 65).

f) (S)-7-amino-4,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector de ((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de aceite viscoso marrón, $[\alpha]_{589} = -148,44^\circ$ ($c = 0,754\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 207,2 ($M+H^+$, 100).

g) N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

N-((S)-4,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

Se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (S)-7-amino-4-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico[ej. 1c)].

Se realiza la separación de los dos isómeros por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 100%:0% a 50%:50% de heptano y acetato de etilo. Se obtienen un rendimiento del 21% del isómero eluido en primer lugar, en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -58,1^\circ$ ($c = 0,269\%$ en MeOH), p.f. = 107°C , EM m/e (%) = 496,1 ($M+OAc^-$, 100) y un rendimiento del 9% del isómero eluido en segundo lugar, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 438,3 ($M+H^+$, 100).

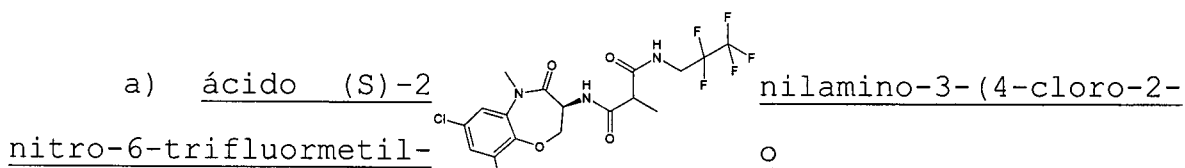
Ejemplo 11a

N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

5 Ejemplo 11b

N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

10



15 Se obtiene el c. ado en un rendimiento del 54 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-hidroxi-propiónico y el 5-cloro-2-fluor-1-nitro-3-(trifluormetil)-benceno, EM m/e (%) = 446,0 (M+NH₄⁺, 100).

20 b) ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-6-trifluormetil-feno-
xi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-(4-cloro-2-nitro-6-trifluormetil-fenoxi)-propiónico,
25 EM m/e (%) = 397,3 (M-H⁺, 100).

c) ((S)-2-cloro-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-
butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
5 del 62 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-6-
trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonil-amino-propiónico,
EM m/e (%) = 379,1 (M-H⁺, 100).

d) ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-
10 tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de
tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
del 65 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 5d, utilizando el ((S)-2-cloro-8-oxo-4-trifluormetil-
15 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carba-
mato de tert-butilo, EM m/e (%) = 395,0 (M+H⁺, 100).

e) (S)-7-amino-2-cloro-9-metil-4-trifluormetil-6,7-di-
hidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
20 del 74% con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 5e, utilizando el ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-tri-
fluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-
il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 295,1 (M+H⁺, 100).

f) N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,-
25 8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

Se obtiene la N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-4-trifluor-
5 metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-
2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en un
rendimiento del 75% con arreglo a los procedimientos descri-
tos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-
10 cloro-9-metil-4-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-ben-
zociclohepten-8-ona. Se obtienen los epímeros por cromato-
grafía a través de gel de sílice con heptano/acetato de
etilo; epímero 1: EM m/e (%) = 523,8 (M-H⁺, 100); epímero 2:
EM m/e (%) = 523,8 (M-H⁺, 100).

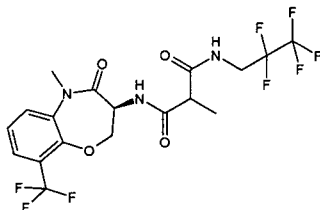
15 Ejemplo 12a

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

Ejemplo 12b

20 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

25



a) 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-trifluormetil-benceno y 1-bromo-4-fluor-2-nitro-5-trifluormetil-benceno

Se añaden a 15°C 12,2 g (49 mmoles) del 5-bromo-2-fluorbenzotrifluoruro a una mezcla de 3,06 ml (73 mmoles) de ácido nítrico (99,5%) y 29,4 ml de ácido sulfúrico fumante. La temperatura sube hasta 30°C. Se agita vigorosamente la mezcla heterogénea durante 4 horas y después se vierte sobre una mezcla de agua/hielo. Se extrae el material orgánico con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/10 se obtienen 9,70 g de una mezcla 2/1 de 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-trifluormetil-benceno y 1-bromo-4-fluor-2-nitro-5-trifluormetil-benceno. Se separa una pequeña muestra a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/19. 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-trifluormetil-benceno, RMN-H1 (ppm, CDCl₃): 8,010-8,038 (m, 1H) y 8,368-8,390 (m, 1H); EM m/e (%) = 288,8 (79), 286,9 (78), 242,9 (19), 240,0 (22), 161,9 (100). 1-bromo-4-fluor-2-nitro-5-trifluormetil-benceno, RMN-H1 (ppm, CDCl₃), δ = 7,709-7,731 (m, 1H) y 8,008-8,024 (m, 1H); EM m/e (%) = 289 (48), 286,8 (50), 242,8 (27), 240,8 (30), 161,9 (100).

b) ácido (S)-3-(4-bromo-2-nitro-6-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxipropiónico y el 5-bromo-2-fluor-1-nitro-3-

(trifluormetil)-benceno (mezcla 2/1 con 1-bromo-2-fluor-1-nitro-3-(trifluormetil)-benceno), EM m/e (%) = 490,1 y 492,2 (M+NH₄⁺, 100).

c) ácido (S)-3-(2-amino-6-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-
5 butoxicarbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-3-(4-bromo-2-nitro-6-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonil-amino-propiónico,
10 EM m/e (%) = 365,1 (M+H⁺, 100).

d) ((S)-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 62 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-6-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e (%) = 347,4 (M+H⁺, 56), 291,0 (100), 247,1 (32).

e) ((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-
20 butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 79 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((S)-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de
25 tert-butilo, EM m/e (%) = 721,5 (2M+H⁺, 100).

f) (S)-7-amino-9-metil-4-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-
5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 261,1 (M+H⁺, 100).

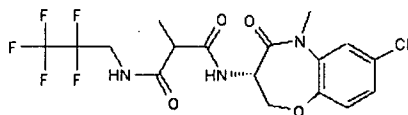
g) 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 1 y

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, epímero 2

Se obtiene la 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en un rendimiento del 77% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-9-metil-4-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se obtienen los epímeros por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo; epímero 1: EM m/e (%) = 492,1 (M+H⁺, 100); epímero 2: EM m/e (%) = 492,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 13

N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



5 a) ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-2-
nitro-fenoxi)-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-hidroxipropiónico y el 5-cloro-2-fluornitrobenzeno,
10 EM m/e (%) = 359,1 (M-H⁺, 100).

b) ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxi-
carbonilamino-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 5b, utilizando el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonil-amino-3-(4-cloro-2-nitro-fenoxi)-propiónico, EM m/e (%) = 331,1 (M+H⁺, 100).

c) ((S)-2-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-
benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 15 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (S)-3-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico, EM m/e = 311,0 (M-H⁺).

25 d) ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 32 % con arreglo a los procedimientos descritos en el

ejemplo 5d, utilizando ((S)-2-cloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 327,1 (M+H⁺, 100).

e) (S)-7-amino-2-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

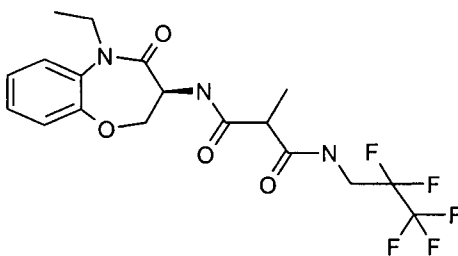
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando ((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 227,0 (M+H⁺, 100).

f) N-((S)-2-cloro-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 84 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-cloro-9-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 458,0 (M+H⁺, 100).

20 Ejemplo 14

N-((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

De manera similar a la descrita en el ejemplo 5d) por alquilación con yodoetano del (S)-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo [Chem. Pharm. Bull. 34(3), 1128-47, 1986] se obtiene (en un 87% del rendimiento teórico) el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, p.f. = 112°C, EM m/e (%) = 307,1 (M+H⁺, 93).

10 b) (S)-7-amino-9-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 36% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido blanco, p.f. = 97°C, EM m/e (%) = 207,3 (M+H⁺, 72).

c) N-((S)-9-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 74% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (S)-7-amino-9-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ej. 1c)], p.f. = 152°C, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 15

N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

5

a) ácido (2S,3R)  bonilamino-3-(2-nitro-
fenoxi)-butírico

Se obtiene el compuesto en un rendimiento del 73 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5a, utilizando la N-tert-butoxicarbonil-L-treonina y el 1-fluor-2-nitrobenceno, EM m/e (%) = 339,3 (M-H⁺, 100).

b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxicarbo-
15 nilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5b, utilizando el ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonylamino-3-(2-nitro-fenoxi)-butírico, EM m/e (%) = 311 (M+H⁺, 81), 255 (100), 211 (71).

c) ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 32 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R)-3-(2-amino-fenoxi)-2-

tert-butoxicarbonilamino-butírico, EM m/e (%) = 293,1 (M+H⁺, 26), 236,9 (100), 192,8 (90).

d) (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

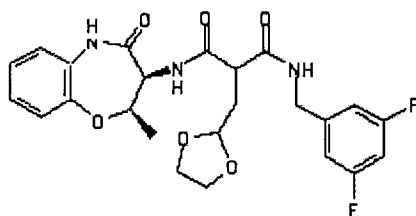
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 20% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 193,3 (M+H⁺, 100).

10 e) N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 83 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 418,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 16

20 N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida



a) 2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonato de monometilo

5 A una solución de 1,03 g (18 mmoles) de hidróxido potásico en 15 ml de metanol se le añaden 4,00 g (18 mmoles) del (1,3-dioxolan-2-ilmetil)propanodioato de dimetilo. Después de agitar durante una noche a 85°C se quita el disolvente por destilación. Se extrae el residuo con agua/acetato
10 de etilo. Después se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 2,11 g (56%) del 2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonato de monometilo en forma de aceite ligeramente amarillo, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 2,38-2,42 (m, 2H), 3,65 (t, 1H, J =
15 6,9 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,79-3,97 (m, 4 H), 5,03 (t, 1H, J = 3,6 Hz).

b) N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonamato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
20 del 64 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1b, utilizando el 2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonato de monometilo y la 3,5-difluorbencilamina, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 2,37-2,41 (m, 2H), 3,51 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,84-3,95 (m, 4H), 4,42-4,47 (m, 2H), 4,97 (t, 1H, J
25 = 4,0 Hz), 6,67-6,83 (m, 3H).

c) ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonámico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonamato de metilo, NMR (ppm, DMSO-d₆) δ =
 5 2,05-2,08 (m, 2H), 3,43 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,73-3,90 (m, 4H), 4,27-4,36 (m, 2H), 4,79 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,98-7,12 (m, 3H), 8,75 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 12,71 (s, ancha, 1H).

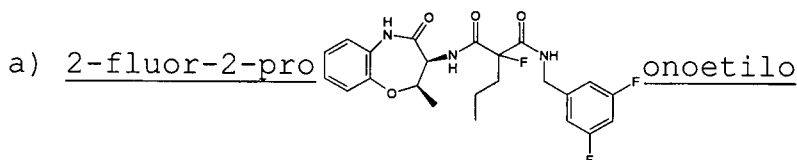
d) N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida
 10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM
 15 m/e (%) = 490,5 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 17

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-
 20 propil-malonamida

25



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1a, utilizando fluorpropil-propanodioato de dietilo, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,46-1,51 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 4,33 (q, 2H, J = 7,1 Hz).

b) 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 49 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1b, utilizando el 2-fluor-2-propil-malonato de mono-etilo y la 3,5-difluorbencilamina, RMN-H1 (ppm, CDCl₃) δ = 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,34-1,53 (m, 2H), 4,25-4,34 (m, 2H), 4,38-4,58 (m, 2H), 6,69-6,85 (m, 4H).

c) ácido 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoato de etilo, RMN-H1 (ppm, DMSO-d₆) δ = 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,90-2,10 (m, 2H), 4,24-4,40 (m, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 9,02 (t, ancha, 1H), 13,79 (s, ancha, 1H).

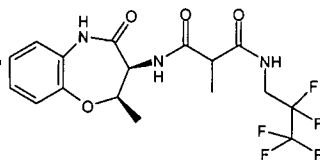
d) N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 464,2 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 18

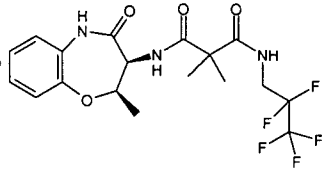
2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 82 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).



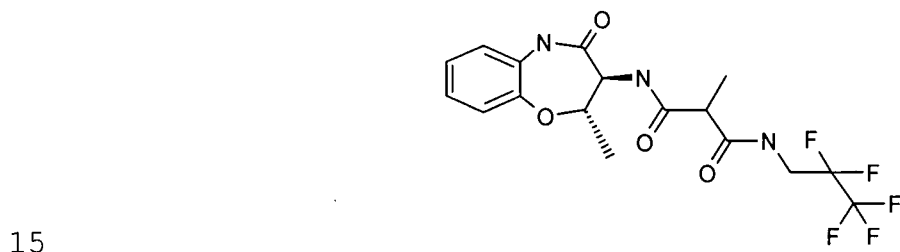
Ejemplo 19

2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

5 Se obtiene el compuesto  en un rendimiento del 60 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 238,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 20

2-metil-N-((6S,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



a) (6S,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

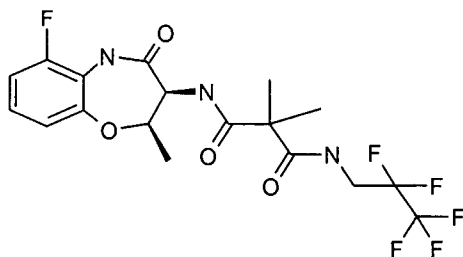
De modo similar a la secuencia de reacciones para la síntesis de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona del ejemplo 15, se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la L-(+)-alo-treonina en lugar de L-treonina, EM m/e (%) = 193,4 (M+H⁺, 100).

b) 2-metil-N-((6S,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
5 procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6S,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ej. 1c)], EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).

10 Ejemplo 21

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



15 a) ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico

De modo similar al descrito en el ejemplo 5a), por
reacción del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-
hidroxi-butírico y el 2,6-difluor-nitrobenceno se obtiene (en
20 un 78% del rendimiento teórico) el compuesto epigrafiado en
forma de aceite marrón, EM m/e (%) = 357,3 (M-H⁺, 100).

b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-3-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico, en
5 forma de sólido ligeramente marrón, p.f. = 158-160°C, EM m/e (%) = 327,4 (M-H⁺, 100).

c) ((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
10 del 54 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (2S,3R)-3-(2-amino-3-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 311,1 (M+H⁺, 12).

15 d) (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-1-fluor-
20 6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en forma de espuma blanca, EM m/e (%) = 211,1 (M+H⁺, 100).

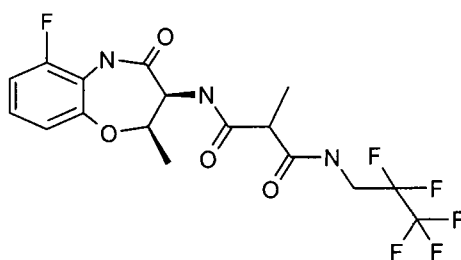
e) N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-

6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ej. 4a)], EM m/e (%) = 456,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 22

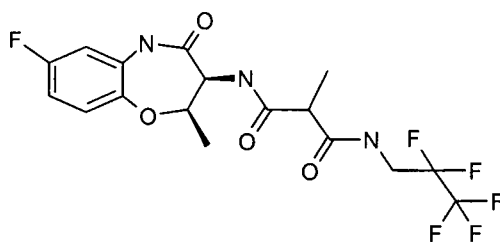
- 5 N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 76% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 1c)], EM m/e (%) = 442,3 (M+H⁺, 100).

- 15 Ejemplo 23

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico

De modo similar al descrito en el ejemplo 5a), por reacción del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-
5 hidroxibutírico y el 2,5-difluor-nitrobenceno se obtiene (en un 72% del rendimiento teórico) el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM m/e (%) = 357,1 (M-H⁺, 100).

b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico, en forma de espuma marrón, EM m/e (%) = 329,1 (M+H⁺, 100).

15 c) ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 36 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (2S,3R)-3-(2-
20 amino-4-fluor-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico, en forma de sólido ligeramente amarillo, p.f. = 141-148°C, $[\alpha]_{589} = -180,47^\circ$ (c = 0,483% en MeOH), EM m/e (%) = 311 (M+H⁺, 38).

d) ((6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohep-

ten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido ligeramente marrón, p.f. = 173-177°C, EM m/e (%) = 210,9 (M+H⁺, 100).

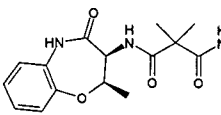
e) N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 1c)], en forma de sólido blanco mate, p.f. = 215-216°C, EM m/e (%) = 442,3 (M+H⁺, 14).

Ejemplo 24

15 N-butil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

20

a) ácido N-butil  námico

Se agitan a temp durante 18 horas 1,72

g (10 mmoles) de la 2, [1,3]dioxano-4,6-diona

y 1,02 ml de butilamina en 7 ml de N,N-diisopropil-etilamina.

25 Se decanta el exceso de la N,N-diisopropil-etilamina y se extrae el residuo con ácido clorhídrico acuoso 1N/acetato de

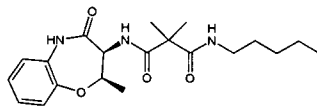
etilo. Se lava la fase acetato de etilo con ácido clorhídrico acuoso 1N, salmuera y se seca con sulfato sódico. Por evaporación del disolvente y recristalización en diclorometano/heptano se obtiene (60%) el ácido N-butil-2,2-dimetil-malonámico en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 188,4 (M+H⁺, 100).

b) N-butil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 83 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-butil-2,2-dimetil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 362,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 25

2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-pentil-malonamida



a) ácido 2,2-dimetil-N-pentil-malonámico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 24a, utilizando la 2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxano-4,6-diona y la pentilamina, EM m/e (%) = 202,3 (M+H⁺, 100).

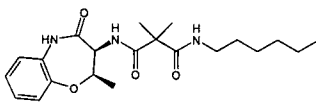
b) 2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-pentil-malonamida

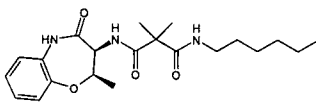
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
del 89 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-pentil-
malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 376,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 26

N-hexil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

15

a) ácido N-hexil  námico

Se obtiene el c.  ado en un rendimiento
del 59 % con arreglo entos descritos en el
ejemplo 24a, utilizando la 2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxano-
4,6-diona y la hexilamina, EM m/e (%) = 216,3 (M+H⁺, 100).

20

b) N-hexil-2,2-dimetil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,-
8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
del 86 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 2b, utilizando el ácido N-hexil-2,2-dimetil-
malonámico y (6R,7S)-7-amino-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 390,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 27

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida

5

10 a) ((6R,7S)-6,9-9-aza-benzociclohepten

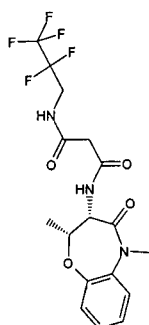
Se obtiene el c.

del 69 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5d, utilizando el ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de
15 tert-butilo, EM m/e (%) = 307,2 (M+H⁺, 100).

b) (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 5e, utilizando el ((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 207,0 (M+H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida
25



,8,9-tetrahidro-5-oxa-
de tert-butilo

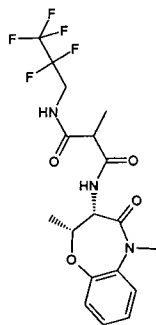
ado en un rendimiento

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 28

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el c.
del 79 % con arreglo
ejemplo 2b, utiliza

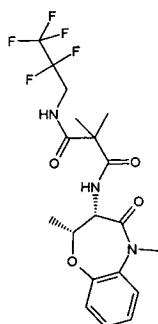


ado en un rendimiento
entos descritos en el
2-metil-N-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-
dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM
m/e (%) = 436,1 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 29:

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

5 Se obtiene el c
del 97 % con arreglo
ejemplo 2b, utilizan
pentafluor-propil)-malonámico
10 m/e (%) = 452,0 (M+H⁺, 100).



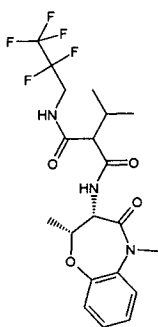
ado en un rendimiento
entos descritos en el
-dimetil-N-(2,2,3,3,3-

la (6R,7S)-7-amino-6,9-

Ejemplo 30

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-isopropil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida

15



a) 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-
butirato de etilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
similar con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1b, utilizando 1-metiletil-propanodioato de monoetilo

y la 2,2,3,3,3-pentafluoropropil-amina, EM m/e (%) = 306,3 (M+H⁺, 100).

b) ácido 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-butírico

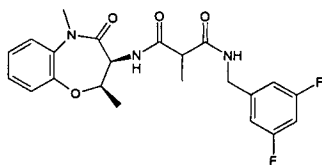
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 276,0 (M-H⁺, 100).

10 c) N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-isopropil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 2b, utilizando el ácido 3-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 466,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 31

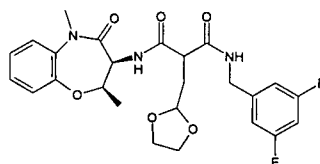
20 N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 432,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 32

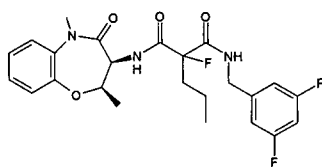
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 42 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 504,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 33

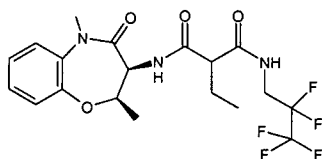
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 71 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 478,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 34

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-malonamida



a) 2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1b, utilizando etilpropanodioato de monoetilo y la 2,2,3,3,3-pentafluorpropil-amina, EM m/e (%) = 292,0 (M+H⁺, 100).

b) ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico

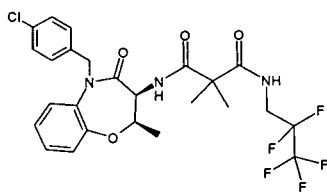
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1c, utilizando el 2-(3,5-difluor-bencilcarbamoil)-2-fluor-pentanoato de etilo, EM m/e (%) = 261,9 (M-H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 99 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 452,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 35

N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



20

a) [(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

Se añade a 0°C durante un período de 20 minutos una solución de 0,10 g (342 μ moles) del ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 1 ml de dimetilformamida a una
5 suspensión de 0,015 g (342 μ moles) de hidruro sódico (del 55%) en 2 ml de dimetilformamida. Pasados 30 minutos se añaden 0,056 g (342 μ moles) cloruro de 4-clorobencilo y se continúa la agitación a 0°C durante 3 horas. Por extracción con agua/acetato de etilo y cromatografía a través de gel de
10 sílice con acetato de etilo/heptano se obtienen 0,12 g (84%) del [(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 417,2 (M+H⁺, 69), 361,2 (100), 317,1 (91).

15 b) (6R,7S)-7-amino-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el [(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 317,1 (M+H⁺, 100).
20

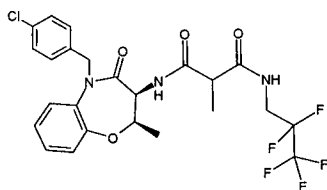
c) N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 85 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-9-(4-cloro-

bencil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 562,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 36

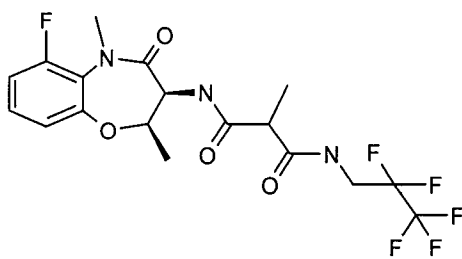
N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-9-(4-clorobencil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 548,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 37

N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) ((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo [ejemplo 21 c)], en forma de sólido ligeramente marrón, p.f. = 130-138°C, $[\alpha]_{589} = -121,8^\circ$ (c = 0,827% en MeOH), EM m/e (%) = 325,4 (M+H⁺, 62).

b) (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido blanco mate, p.f. = 185-188°C, $[\alpha]_{589} = -141,9^\circ$ (c = 0,692% en MeOH), EM m/e (%) = 225,1 (M+H⁺, 100).

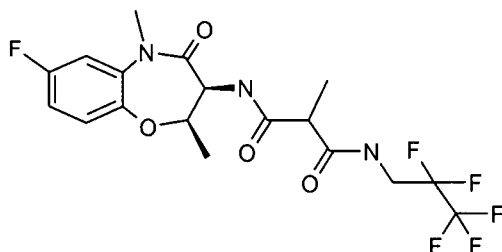
c) N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida (RO4922693)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

[ejemplo 1c)], p.f. = 126-134°C, $[\alpha]_{589} = -91,73^\circ$ (c = 0,964% en MeOH), EM m/e (%) = 456,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 38

N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-
5 dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida



a) ((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-
10 butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 83% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5d) por alquilación con yoduro de metilo del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzoci-
15 clohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo [ejemplo 23 c)] en forma de sólido ligeramente amarillo, p.f. = 129-133°C, $[\alpha]_{589} = -210,45^\circ$ (c = 0,790% en MeOH), EM m/e (%) = 325 ($M+H^+$, 79).

b) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 99% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclo-

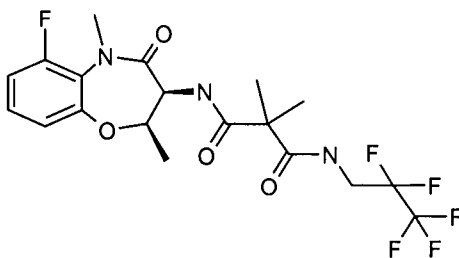
hepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de aceite de color marrón oscuro, EM m/e (%) = 225,4 ($M+H^+$, 100).

c) N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,-
5 3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el
10 ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 1c)] en forma de espuma ligeramente marrón, p.f. = 126-134°C, $[\alpha]_{589} = -148,18^\circ$ ($c = 0,803\%$ en MeOH), EM m/e (%) = 456,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 39

15 N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

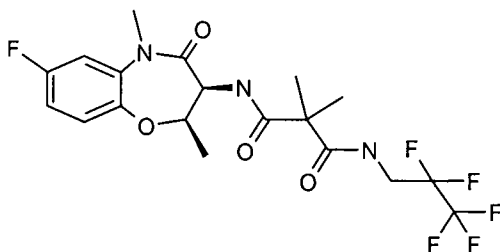


Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 37 b)] con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-

pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 4a)], $[\alpha]_{589} = -79,75^\circ$
(c = 1,036% en MeOH), EM m/e (%) = 470,3 ($M+H^+$, 29).

Ejemplo 40

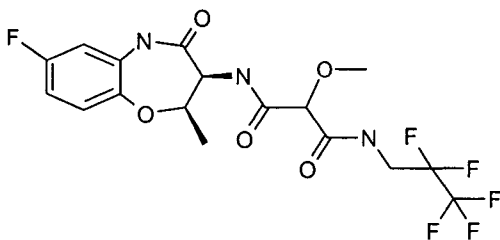
N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-
5 dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,-
3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
del 74% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo
10 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-
dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona
[ejemplo 38 b)] con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 4a)]; $[\alpha]_{589} = -151,23^\circ$
(c = 0,969% en MeOH), EM m/e (%) = 470,1 ($M+H^+$, 66).

15 Ejemplo 41

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pen-
tafluor-propil)-malonamida



20 a) ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malo-
námico

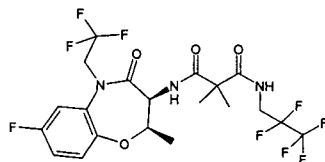
Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos comparables con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando el 2-metoxi-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a), EM m/e (%) = 266,0 ($M+H^+$, 69).

b) N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 86% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 23] con el ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico, en forma de sólido blanco mate, $[\alpha]_{589} = -172,79^\circ$ (c = 0,795% en MeOH), EM m/e (%) = 458,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 42

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-
etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
20 2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

A una solución de 0,50 g (1,61 mmoles) del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 5 ml de dimetilformamida se le añaden a temperatura ambiente 0,57 g (2,42 mmoles) del triflato de 2,2,2-trifluoretilo y 0,80 g (2,43 mmoles) de carbonato de cesio. Se continúa la agitación durante 5 horas. Por extracción con acetato de etilo/agua y cromatografía a través de gel de sílice con heptano y después con una mezcla 2:8 de acetato de etilo/heptano se obtienen 0,55 g (87%) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 415,3 (M+Na⁺, 100), 393,2 (M+H⁺, 8), 293,1 (43).

b) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

A una solución de 0,50 g (1,27 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,89 g de ácido ortofosfórico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Por extracción con acetato de etilo/agua y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 98/2 se obtienen 0,31 g (83%) de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-

dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 293,1 (M+H⁺, 100).

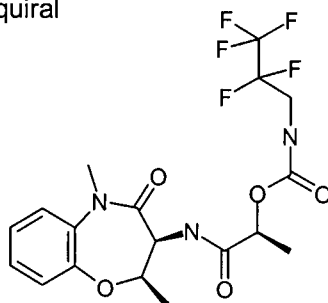
c) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
5 2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 538,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 43

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

quiral



a) (S)-N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (ejemplo 27b)

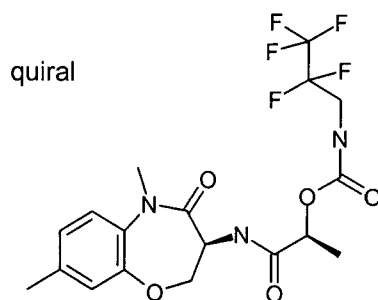
con el ácido L-(+)-láctico, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 279 ($M+H^+$, 100).

b) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

En atmósfera inerte y con exclusión de la humedad se trata a temperatura ambiente una solución de 95 mg (0,34 mmoles) de la (S)-N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida en 1 ml de tolueno con 0,57 ml (0,41 mmoles) de trietilamina y 70,9 mg (0,34 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana se añaden 0,374 ml (0,34 mmoles) de la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina y se continúa la agitación durante una noche. Se elimina el disolvente por destilación y se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla de 1:3 a 3:1 de acetato de etilo y heptano. Se obtienen 28 mg (un 18% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM m/e (%) = 454,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 44

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo



a) (S)-N-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida

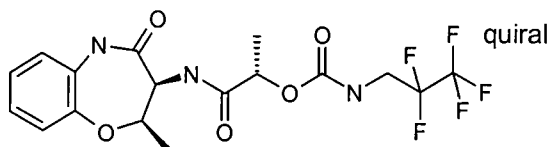
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
5 procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de
la (S)-7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzo-
ciclohepten-8-ona [ejemplo 7e)] con el ácido L-(+)-láctico,
EM m/e (%) = 279,3 (M+H⁺, 98); el producto en bruto se
utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

10 b) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((S)-3,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
del 6% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 43
15 d) por el tratamiento sucesivo de la (S)-N-((S)-3,9-dimetil-
8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-
2-hidroxi-propionamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo y
2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, sólido blanco, EM m/e (%) =
452,5 (M-H⁺, 90).

20 Ejemplo 45

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-
((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzo-
ciclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo



a) (S)-2-hidroxi-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
5 cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el
ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-
6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (ejemplo 15
d) con ácido L-(+)-láctico, en forma de sólido ligeramente
marrón, EM m/e (%) = 265,0 (M+H⁺, 100).

10 b) carbonato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoyl)-etilo y 4-nitro-fenilo

Se trata una mezcla de 290 mg (1,1 mmoles) de la (S)-2-
hidroxi-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
15 aza-benzociclohepten-7-il)-propionamida y 0,177 ml (2,19
mmoles) de piridina en 10 ml de diclorometano con 274 mg
(1,32 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y se agita a
temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el
disolvente por destilación y se purifica el producto en bruto
20 por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando
como eluyente un gradiente ascendente de acetato de etilo en
heptano, de este modo se obtienen 220 mg (un 47% del
rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de
sólido blanco, EM m/e (%) = 430,3 (M+H⁺, 100).

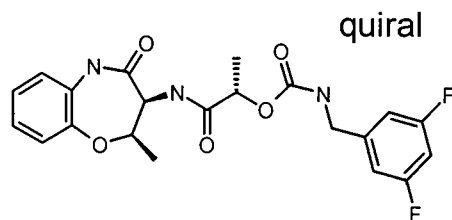
25 c) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzo-

ciclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 60 mg (0,14 mmoles) de carbonato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo y 0,304 ml (2,8 mmoles) de 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina. Se purifica la mezcla por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente ascendente de acetato de etilo en heptano, de este modo se obtienen 60 mg (un 98% del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 440,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 46

(3,5-difluor-bencil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

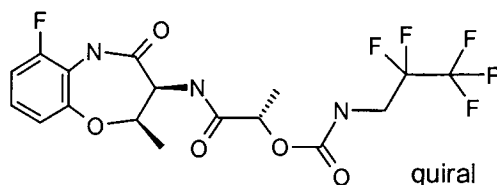


Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 c) por reacción del carbonato de (S)-1-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo con la 3,5-difluorobencilamina en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 434,4 (M+H⁺, 95).

Ejemplo 47

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-

aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo



a) (S)-N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propiona-
 5 mida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-1-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 21
 10 d)] con ácido L-(+)-láctico en forma de sólido blanco mate, p.f. = 221-225°C, EM m/e (%) = 283,0 (M+H⁺, 100).

b) carbonato de (S)-1-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarba-
moil)-etilo y 4-nitro-fenilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 85% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 b) por reacción de la (S)-N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo, en
 20 forma de sólido blanco, p.f. = 140-145°C, EM m/e (%) = 448,1 (M+H⁺, 83).

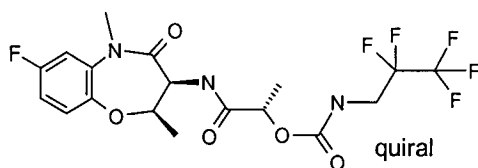
c) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-
((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo

45 c) por reacción del carbonato de (S)-1-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo con 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en forma de espuma blanca, EM m/e (%) =
5 458,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 48

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo



10

a) (S)-N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
15 del 99% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6,9-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 38 b)] con ácido L-(+)-láctico, en forma de aceite ligeramente marrón, EM m/e (%) = 297,1 (M+H⁺, 36).

20 b) carbonato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 81% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo
25 45 b) por reacción de la (S)-N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-

2-hidroxi-propionamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo, en forma de aceite ligeramente marrón, EM m/e (%) = 462,3 (M+H⁺, 89).

c) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 84% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 45 c) por reacción del carbonato de (S)-1-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo y 4-nitro-fenilo con 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, en forma de sólido ligeramente amarillo, p.f. = 148-150°C, $[\alpha]_{589} = -165,41^\circ$ (c = 0,98% en MeOH), EM m/e (%) = 472,1 (M+H⁺, 100).

15 Ejemplo 49

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoil)-etilo

20

a) ácido (2S,3-fluor-3-(4-fluor-2-nitro-4,4,4-trifluor-1,2,3,4-tetrahidro-2H-benzoxo-5H-piridin-6-yl)-2-oxo-3-(4-fluor-2-nitro-4,4,4-trifluor-1,2,3,4-tetrahidro-2H-benzoxo-5H-piridin-6-yl)-propanoico

25 A 15,4 g (43,6 DL-4,4,4-trifluor-N,N-bis(fenilmetil)-treonina en 60 ml de dimetilformamida se les

añaden a 0°C en porciones 4,03 g (92,4 mmoles) de hidruro
sódico (del 55%). Se agita la suspensión durante 2 horas y
luego se le añaden 10,5 ml (95,9 mmoles) del 2,5-difluor-
nitrobenzeno. Después de agitar durante una noche a 0°C se
5 vierte la mezcla sobre agua/hielo. Por extracción con acetato
de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con
acetato de etilo/heptano 1:1 (y añadiendo un 30% de metanol
después de las primeras cinco fracciones de 250 ml) se ob-
tienen 11,7 g (55%) del ácido (2S,3S y 2R,3R)-2-dibencil-
10 amino-4,4,4-trifluor-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-butírico ra-
cémico, en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 491,1 (M-
H⁺, 100).

b) ácido (2S,3S y 2R,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-
dibencilamino-4,4,4-trifluor-butírico racémico

15 Se hidrogenan 5,00 g (10,2 mmoles) del ácido (2S,3S y
2R,3R)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-3-(4-fluor-2-nitro-fe-
noxi)-butírico racémico en 300 ml de metanol con 1,19 g de
níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por
destilación se obtienen 4,19 g (89%) del ácido (2S,3S y
20 2R,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4,4,4-tri-
fluor-butírico racémico, en forma de aceite ligeramente
amarillo, EM m/e (%) = 461,2 (M-H⁺, 100).

c) (6S,7S y 6R,7R)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluor-
metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racé-
25 mica

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
similar con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3S y 2R,3R)-3-(2-amino-4-

fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-butírico racémico, EM m/e (%) = 445,2 (M+H⁺, 100).

d) (-)-(6S,7S)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (R04963779)

5 y (+)-(6R,7R)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se separa el ácido (2S,3S y 2R,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4,4,4-trifluor-butírico racémico por cromatografía HPLC quiral con una columna Chiralpak AD,
10 empleando como eluyente una mezcla 1/9 de acetato de etilo/heptano, de este modo se obtienen los compuestos epigrafiados.

e) (6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6S,7S)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd/C (10%), EM m/e (%) = 265,2 (M+H⁺, 100).

f) (S)-N-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxipropionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con ácido L-(+)-láctico, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 337,2 (M+H⁺, 100).

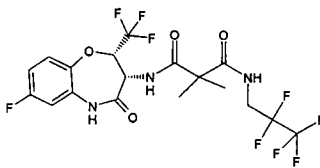
g) (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-carbamato de (S)-1-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-ilcarbamoyl)-etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar por analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 43d, por tratamiento de la (S)-N-((6S,7S)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-propionamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo, aislamiento del carbonato resultante por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo y por tratamiento con 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina, sólido blanco, EM m/e (%) = 512,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 50

N-((6S,7S y 6R,7R)-2-fluor-8-oxo-6-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida racémica

20

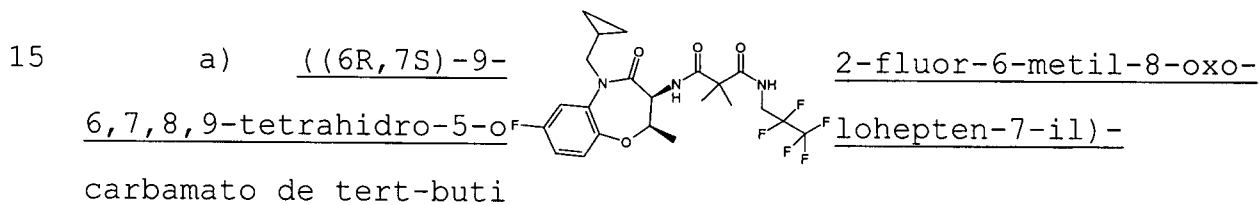
Se obtiene la  (6S,7S y 6R,7R)-7-amino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 49e por hidrogenación de la (6S,7S y 6R,7R)-7-dibencilamino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica en metanol con Pd al 10 %

25

sobre C. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7S y 6R,7R)-7-amino-2-fluor-6-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica, EM m/e (%) = 508,2 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 51

N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 88% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 42a a partir del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo y del (bromometil)-ciclopropano; aceite incoloro, EM m/e (%) = 365,1 (M+H⁺, 21), 309,5 (34), 265,2 (100).

b) (6R,7S)-7-amino-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-
25 6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 13% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 42b a partir del ((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 265,3 (M+H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

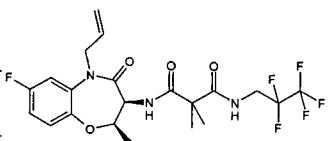
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 510,5 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 52

N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

20

25 butilo

a) ((6R,7S)-9-al  l-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benz) -carbamato de tert-

A una suspensión de 0,28 g (6,44 mmoles) de hidruro
sódico en 40 ml de dimetilformamida se le añaden a 0°C 2,0 g
(6,44 mmoles) de ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de
5 tert-butilo en 20 ml de dimetilformamida. Después de 30
minutos se añaden 0,55 ml (6,44 mmoles) de bromuro de alilo.
Se continúa la agitación durante 3 horas. Por extracción con
acetato de etilo/agua y cromatografía a través de gel de
sílice empleando como eluyente heptano y después acetato de
10 etilo/heptano 1:1 se obtienen 2,24 g (99%) del ((6R,7S)-9-
alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-
benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) =
351,2 (M+H⁺, 80), 295,3 (100), 251,1 (82).

b) (6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-
15 9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
cuantitativo (100 %) (materia prima) con arreglo al
procedimiento descrito en el ejemplo 42b a partir del
((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
20 oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, EM
m/e (%) = 251,2 (M+H⁺, 100).

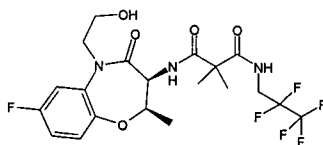
c) N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
del 63 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-9-alil-7-amino-2-

fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 496,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 53

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

Se trata con ozono a -75°C durante 20 minutos una solución de 2,20 g (6,28 mmoles) del ((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 120 ml de diclorometano. Se añade sulfuro de metilo, 2,27 g (30,6 mmoles), y se agita la solución a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se quita el disolvente por destilación con vacío y se extrae el residuo con acetato de etilo/agua, obteniéndose 2,05 g de [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en bruto, EM m/e (%) = 353,2 ($M+H^+$, 11), 297,3 (60), 253,2 (100).

b) [(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carba-

mato de tert-butilo

Se reducen 0,10 g (0,28 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 4 ml de tetrahidrofurano con 0,02 g (0,34 mmoles) de borhidruro sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 8:2 se obtienen 0,06 g (56%) del [(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 377,3 (M+Na⁺, 86), 355,2 (M+H⁺, 14), 255,3 (100).

c) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

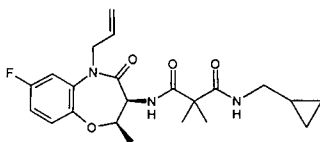
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 50% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 42b, a partir del [(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 255,3 (M+H⁺, 100).

d) N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 49 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 517,3 (M+NH₄⁺, 100), 500,2 (M+H⁺, 63).

Ejemplo 54

N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-ciclopropilmetil-
2,2-dimetil-malonamida



5

a) N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-ma-
lonamato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
10 del 78 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 2b, utilizando el 2,2-dimetilmalonato de monoetilo y
(6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 491,2 (M-H⁺, 100).

b) ácido N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-
15 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-di-
metil-malonámico

Se tratan a temperatura ambiente durante 5 horas 0,72 g
(1,84 mmoles) del N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-di-
20 metil-malonamato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano con
0,08 g (1,84 mmoles) hidróxido de litio monohidratado en 3 ml
de agua. Se elimina el tetrahidrofurano por destilación y se
extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Se acidifica la
fase acuosa con 1,84 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se

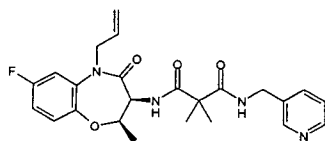
extrae con acetato de etilo, obteniéndose 482 mg (72%) del ácido N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonámico, en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 365,0 (M+H⁺, 100).

c) N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-ciclopropilmetil-2,2-dimetil-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-malonámico y la ciclopropanometilamina, EM m/e (%) = 416,6 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 55

N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-piridin-3-ilmetil-malonamida

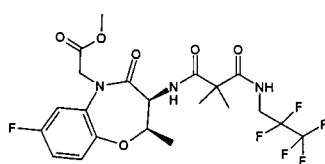


Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-

7-il)-2,2-dimetil-malonámico y la 3-(aminometil)piridina, EM m/e (%) = 455,1 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 56

{((6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-penta-
5 fluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-
5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo



a) ((6R,7S)-7-tert-butoxicarbonilamino-2-fluor-6-metil-
8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-
10 acetato de metilo

Se agitan durante una noche 0,30 g (0,97 mmoles) del
((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo en 8 ml
de dimetilformamida con 0,14 ml (1,45 mmoles) de bromoacetato
15 de metilo y 0,48 g (1,45 mmoles) carbonato de cesio. Por
extracción con agua/acetato de etilo y cromatografía a través
de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:4 se obtienen
0,37 g (rendimiento cuantitativo) del ((6R,7S)-7-tert-butoxi-
carbonilamino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-
20 aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo, EM m/e (%) =
383,1 ($M+H^+$, 14), 327,3 (24), 283,4 (199).

b) ((6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-
6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo

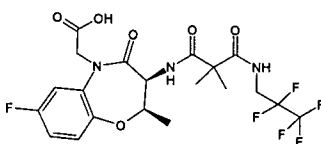
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77 % con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5e, utilizando el ((6R,7S)-7-tert-butoxicarbonilamino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo, EM m/e (%) = 283,2 (M+H⁺, 100).

c) {(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y el ((6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetato de metilo, EM m/e (%) = 528,2 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 57

ácido {(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acético



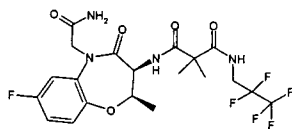
20

Se agitan durante 3 horas 0,10 g (0,19 mmoles) del {(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo en 4 ml de

tetrahidrofurano con 0,005 g (0,21 mmoles) de hidróxido de litio en 1 ml de agua y 0,15 ml de metanol. Se añade ácido clorhídrico acuoso 1N (2 ml). Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con dicloro-
 5 metano/metanol 8:2 se obtienen 0,08 g (78%) del ácido {((6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H!-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il}-acético, EM m/e (%) = 514,4 (M+H⁺, 100).

10 Ejemplo 58

N-((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



15 a) ((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

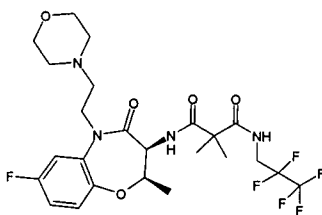
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59 % con arreglo a los procedimientos descritos en el
 20 ejemplo 56a, utilizando el ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo y la 2-bromoacetamida EM m/e (%) = 368,1 (M+H⁺, 26), 312,2 (48), 268 (100).

b) N-((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se desprotege el ((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo con arreglo al procedimiento del ejemplo 42b. Se hace reaccionar la 2-((6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-acetamida resultante con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2b, obteniéndose la N-((6R,7S)-9-carbamoilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 511,3 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 59

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



20

a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo

Se hacen reaccionar a temperatura ambiente 0,10 mg (0,28 mmoles) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo en 4 ml de metanol con 0,036 ml (0,40 mmoles) morfolina, 0,07 ml de ácido acético y 0,03 g de cianoborhidruro sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:1 se obtienen 0,09 g (73%) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 424,3 (M+H⁺, 100).

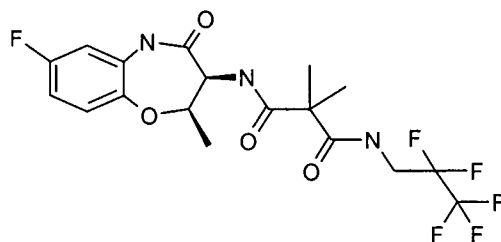
b) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se desprotege el [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-butilo con arreglo al procedimiento del ejemplo 42b. Se hace reaccionar la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona resultante con ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2b, obteniéndose la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 569,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 60

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-

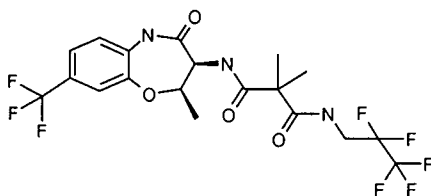
pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona [ejemplo 23] con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (ejemplo 4a), en forma de sólido blanco mate, EM m/e (%) = 456,4 (M+H⁺, 100).

10 Ejemplo 61

2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



15 a) ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-4-trifluormetil-fenoxi)-butírico

De modo similar al descrito en el ejemplo 5a), por reacción del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico y 1-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-benceno se obtiene con rendimiento cuantitativo el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM m/e (%) = 426,4 (M+NH₄⁺, 85).

b) ácido (2S,3R)-3-(2-amino-4-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 88% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5b) por hidrogenación del ácido (2S,3R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-nitro-4-trifluormetil-fenoxi)-butírico, en forma de sólido ligeramente marrón, EM m/e (%) = 379,1 (M+H⁺, 64).

c) ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5c) por condensación intramolecular del ácido (2S,3R)-3-(2-amino-4-trifluormetil-fenoxi)-2-tert-butoxicarbonilamino-butírico, en forma de sólido blanco mate, EM m/e (%) = 361,4 (M+H⁺, 39).

d) (6R,7S)-7-amino-6-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

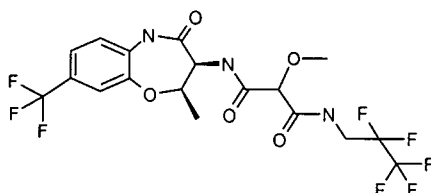
Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5e) por eliminación del grupo protector del ((6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, en forma de sólido blanco mate, EM m/e (%) = 261,3 (M+H⁺, 56).

e) 2,2-dimetil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona con el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 4a)], en forma de sólido ligeramente amarillo, $[\alpha]_{589} = -97,17^\circ$ (c = 0,92% en MeOH), EM m/e (%) = 506,4 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 62

10 2-metoxi-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-3-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2b) por condensación de la (6R,7S)-7-amino-6-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona (ejemplo 61d) con el ácido 2-metoxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico [ejemplo 41], en forma de sólido ligeramente amarillo, $[\alpha]_{589} = -107,05^\circ$ (c = 0,81% en MeOH), EM m/e (%) = 508,5 ($M+H^+$, 100).

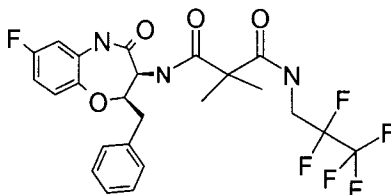
Ejemplo 63a

N-((6S,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida y

25

Ejemplo 63b

N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



5

a) (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico y

(2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico

10 Se agita a -78°C durante 30 minutos una solución de 20 g (70,6 mmoles) dibencilamino-acetato de etilo en 240 ml de tetrahidrofurano con 38,8 ml (77,6 mmoles) diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 17,4 ml (77,6 mmoles) del fenilacetaldehído y se continúa la agitación durante una
15 noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se le añade agua y se elimina la mayor parte del disolvente orgánico por destilación. Se disuelven 20 g de ácido cítrico en el residuo acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de
20 etilo/heptano 1/5 se obtienen como primera fracción eluida 5,4 g (19%) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico, EM m/e (%) = 404,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) y como segunda fracción eluida 4,1 g (15%) del (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo
25 racémico, EM m/e (%) = 404,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

b) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico

A 5,43 g (13,5 mmoles) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico en
5 75 ml de tetrahidrofurano se les añaden 2,28 g (53,8 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disuelto en 13,5 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Por ex-
10 tracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 9/1 se obtienen 3,50 g (69%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico, EM m/e (%) = 376,5 (M+H⁺, 100).

c) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico

Se añaden a 0°C 3,50 g (9,32 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico en
14 ml de dimetilformamida a 0,86 g (19,8 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 2 ml de dimetilformamida. Se agita la
20 suspensión durante 2 horas y después se le añaden 2,25 ml (20,5 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenceno en 3,4 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche a 0°C se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con
25 acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol (de 100:0 a 95:5) se obtienen 2,95 g (62 %) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-

fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico, en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) = 515,3 ($M+H^+$, 100).

d) ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico

5 Se hidrogenan 2,95 g (5,73 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico en 59 ml de metanol con 1,76 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 2,26 g (81%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-
10 (2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 485,5 ($M+H^+$, 100).

e) (6S,7R y 6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico, EM m/e (%) = 467,1 ($M+H^+$, 100).

20 f) (+)-(6S,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-
25 2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quirál utilizando una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 1/9, de este modo se obtienen los compuestos epigrafiados.

g) (6S,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (+)-(6S,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

h) (6R,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6R,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

i) N-((6S,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

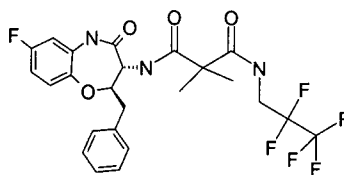
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 532,0 (M+H⁺, 100).

j) N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 532,0 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 64a

N-((6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



5

y Ejemplo 64b

N-((6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

10 a) ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico

A 4,12 g (10,2 mmoles) del (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencil-amino-3-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo racémico en 57 ml de tetrahidrofurano se les añaden 1,73 g (40,8 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 10 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 9/1 se obtienen 3,40 g (89%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico, EM m/e (%) = 376,5 (M+H⁺, 100).

20 b) ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico racémico

25 Se añaden a 0°C 4,20 g (11,2 mmoles) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-4-fenil-butírico racémico en

14 ml de dimetilformamida a 1,04 g (23,7 mmoles) de hidruro
sódico (del 55%) en 2,5 ml de dimetilformamida. Se agita la
suspensión durante 2 horas y entonces se le añaden 2,69 ml
(24,6 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenceno en 3,5 ml de
5 dimetilformamida. Después de agitar durante una noche a 0°C
se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 por
adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con
acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice
con diclorometano/metanol (de 100:0 a 95:5) se obtienen 4,02
10 g (70 %) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-(4-
fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-butírico acuoso, en forma de
aceite amarillo, RMN-H1 (ppm, CDCl3): 2,55-2,63 (m, 1H);
3,54-3,69 (m, 2H); 3,61, 3,66, 3,92, 3,97 (AB, 4H); 4,73-4,80
(m, 1H); 6,14-6,19 (m, 1H); 6,79-6,84 (m, 1H); 7,01-7,03 (m,
15 2H); 7,14-7,16 (m, 3H); 7,2-7,4 (m, 11H).

c) ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-
dibencilamino-4-fenil-butírico racémico

Se hidrogenan 4,02 g (7,81 mmoles) del ácido (2R,3R y
2S,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-4-fenil-
20 butírico racémico en 80 ml de metanol con 2,40 g de níquel
Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por desti-
lación se obtienen 3,36 g (89%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-
(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico
racémico, en forma de aceite ligeramente amarillo, EM m/e (%)
25 = 485,5 (M+H⁺, 100).

d) (6R,7R y 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-
6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-4-fenil-butírico racémico, EM
5 m/e (%) = 467,5 (M+H⁺, 100).

e) (+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y
(-)-(6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

10 Se separa la (6R,7R y 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 1/9, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

15 f) (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de (+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con
20 Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

g) (6S,7S o 6R,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-7-dibencilamino-2-fluor-
25 6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 287,1 (M+H⁺, 100).

h) N-((6R,7R o 6S,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

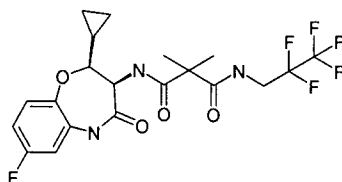
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los
5 procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el
ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico
y la (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-
5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A, EM m/e (%) =
532,0 (M+H⁺, 100).

10 i) N-((6S,7S o 6R,7R)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los
procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el
15 ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico
y la (6S,7S o 6R,7R)-7-amino-6-bencil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-
5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B. EM m/e (%) =
532,0 (M+H⁺, 100).

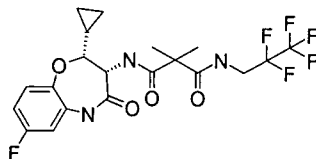
Ejemplo 65a

20 N-((6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,-
3,3-pentafluor-propil)-malonamida



y Ejemplo 65b

N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



- 5 a) (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico y
 (2R,3R y 2S,3S)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico

Se agita a -70°C durante 60 minutos una solución de
10 44,2 g (156 mmoles) de dibencilamino-acetato de etilo en 300 ml de tetrahidrofurano con 92,0 ml (184 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 14,0 ml (184 mmoles) del ciclopropanocarboxaldehído y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a
15 temperatura ambiente y se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Por extracción con éter de dietilo y cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano 1/2 se obtienen como primera fracción eluida 17,1 g (31%) del (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencil-
20 amino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico, EM m/e (%) = 354,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) y como segunda fracción eluida 20,1 g (36%) del (2R,3R y 2S,3S)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico, EM m/e (%) = 354,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

- b) ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-
25 3-hidroxi-propiónico racémico

A 17,1 g (48,5 mmoles) del (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propionato de etilo racémico en 446 ml de tetrahidrofurano se les añaden 8,22 g (194 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 74
5 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se elimina el disolvente orgánico por destilación. Se añade dihidrogenofosfato sódico y se extrae con acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano (de 1:1 a 1:0) se obtienen 9,03 g (57%) del
10 ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propiónico racémico, EM m/e (%) = 326,1 (M+H⁺, 100).

c) ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico racémico

Se añaden a 0°C 1,30 g (4,00 mmoles) del ácido (2R,3S y
15 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-hidroxi-propiónico racémico en 4 ml de dimetilformamida a 0,37 g (8,48 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 4 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 2 horas y entonces se le añaden 0,96 ml (8,8 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenceno en 3,4 ml
20 de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla sobre agua/hielo. Se ajusta el pH a 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano (de 25:75 a 100:0) se obtienen
25 1,57 g (85 %) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico racémico, en forma de espuma ligeramente amarilla, EM m/e (%) = 465,0 (M+H⁺, 100).

d) ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-propiónico racémico

Se hidrogenan 1,47 g (3,17 mmoles) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-propiónico racémico en 50 ml de metanol con 0,37 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 1,22 g (89%) del ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-3-ciclopropil-2-dibencil-amino-propiónico racémico, en forma de espuma ligeramente gris, EM m/e (%) = 435,1 (M+H⁺, 100).

e) (6S,7R y 6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 49% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2R,3S y 2S,3R)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-propiónico racémico, EM m/e (%) = 415,0 (M+H⁺, 100).

f) (+)-(6S,7R)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 1/9, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

g) (6S,7R)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (+)-(6S,7R)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10% sobre C, EM m/e (%) = 235,1 (M-H, 100).

h) (6R,7S)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(6R,7S)-6-ciclopropil-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10% sobre C, EM m/e (%) = 235,1 (M+H⁺, 100).

i) N-((6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7R)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 482,5 (M+H⁺, 100).

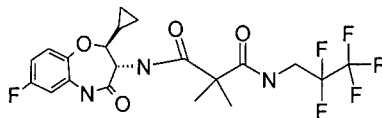
j) N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-

oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 482,0 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 65c

(+)-N-((6S,7S o 6R,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-
5 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-di-
metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 65d

(-)-N-((6R,7R o 6S,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-
10 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-di-
metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

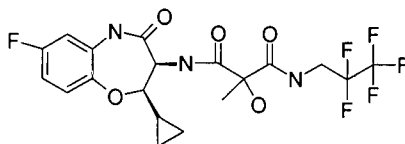
Los compuestos de los ejemplos 65c y 65d se obtienen de modo similar al descrito para los ejemplos 65a y 65b pero partiendo del (2R,3R y 2S,3S)-3-ciclopropil-2-dibencilamino-
15 3-hidroxi-propionato de etilo racémico, EM m/e (%) = 482,5 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 66a

N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-
20 N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

y Ejemplo 66b

N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-
N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B



a) 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo

A una solución de 3,52 g (20 mmoles) de metilmalonato de dietilo en 40 ml de dimetilformamida se le añaden 13,1 g (40 mmoles) de carbonato de cesio. Se agita la suspensión a temperatura ambiente y se hace burbujear aire a través de ella durante 1 hora. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Por extracción a pH 1 con acetato de etilo se obtienen 2,28 g (70%) del 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo, líquido ligeramente amarillo, EM m/e (%) = 161,0 (M-H, 100).

b) 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo

A una solución de 2,08 g (12,8 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,39 g (12,8 mmoles) de la 2,2,3,3,3-pentafluor-propilamina, 2,51 g (12,8 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,77 g (12,8 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 4,48 ml (25,7 mmoles) de N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade gel de sílice y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo/heptano = de 0:100 a 50:50), obteniéndose 3,01 g (80%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM m/e (%) = 292,1 (M-H⁺, 100).

c) ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

A una solución de 2,91 g (9,93 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,42 g (9,92 mmoles) de hidróxido de litio en 20 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra con vacío, se añade agua (50 ml) y se acidifica la mezcla hasta pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 2,46 g (94%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido, EM m/e (%) = 263,9 (M-H, 100).

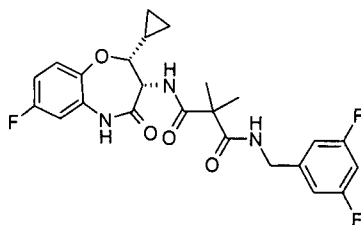
10 d) N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B

Se obtiene la N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico racémico y la (6R,7S)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se separan los epímeros por cromatografía en una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtienen la (-)-N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 484,5 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-

oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 484,5 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 67

- 5 N-((6R,7S y 6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonamida racémica



a) ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonámico

- 10 Se obtiene en rendimientos similares con arreglo a los procedimientos descritos para el ácido 2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico (véase ejemplo 1), utilizando 2,2-dimetil-malonato de dietilo en lugar de metil-malonato de dietilo en el paso a) y la 3,5-difluorbencilamina en lugar de
15 la 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en el paso b), EM m/e (%) = 258,1 (M+H⁺, 100).

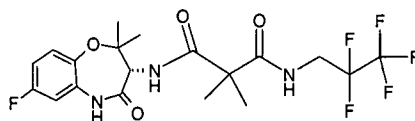
b) N-((6R,7S y 6S,7R)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonamida racémica

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido N-(3,5-difluor-bencil)-2,2-dimetil-malonámico y la (6R,7S y 6S,7R)-7-amino-6-ciclopropil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica, EM m/e (%) =
25 476,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 68a

N-((S)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

5



y Ejemplo 68b

N-((R)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

a) 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butirato de etilo

Se agita a -70°C durante 30 minutos una solución de 11,3 g (40,0 mmoles) del dibencilamino-acetato de etilo en 107 ml de tetrahidrofurano y 107 ml de tolueno con 22 ml (44 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 3,40 ml (46 mmoles) de acetona y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se añade una solución acuosa de cloruro amónico. Por extracción con éter de dietilo y cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano 1/2 se obtienen 7,16 g (52%) del 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butirato de etilo, EM m/e (%) = 342,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

b) ácido 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butírico

A 2,90 g (8,49 mmoles) del 2-dibencilamino-3-hidroxi-3-metil-butirato de etilo en 300 ml de metanol se les añaden 3,21 g (51,0 mmoles) de hidróxido potásico disueltos en 100 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se

añaden 500 ml de una solución acuosa saturada de dihidrogeno-
fosfato sódico y se extrae con acetato de etilo. Por cromato-
grafía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano
(de 50:50 a 100:0) se obtienen 1,41 g (53%) del ácido 2-
5 dibencilamino-3-hidroxibutírico, EM m/e (%) = 312,3
(M-H, 100).

c) ácido 2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-3-
metil-butírico

Se tratan a 0°C 1,41 g (4,51 mmoles) del ácido 2-
10 dibencilamino-3-hidroxibutírico y 0,54 ml (4,95
mmoles) del 2,5-difluornitrobenceno en 46 ml de tetrahidro-
furano con 19,8 ml (9,9 mmoles) de bis(trimetilsilil)amida
potásica (0,5 M en tolueno). Se agita la solución a tempera-
tura ambiente durante una noche y después se vierte sobre
15 agua/hielo. Por extracción con acetato de etilo y cromato-
grafía a través de gel de sílice con éter de dietilo/heptano
(de 30:70 a 75:25) se obtienen 0,40 g (20 %) del ácido 2-
dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-3-metil-butírico en
forma de sólido amarillo, EM m/e (%) = 453,4 (M+H⁺, 100).

20 d) ácido 3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-3-
metil-butírico

Se hidrogenan 0,10 g (0,22 mmoles) del ácido 2-
dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-3-metil-butírico en
3,4 ml de metanol con 0,03 g de níquel Raney. Por filtración
25 y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 0,09
g (93%) del ácido 3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-
3-metil-butírico en forma de sólido incoloro, EM m/e (%) =
423,3 (M+H⁺, 100).

e) 7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido 3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-3-metil-butírico, EM m/e (%) = 405,5 (M+H⁺, 100).

f) (-)-(S)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (+)-(R)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se separa la 7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quirral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 20:80, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

g) (S)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (-)-(S)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 225,3 (M+H⁺, 100).

h) (R)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación de la (+)-(R)-7-dibencilamino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 225,3 (M+H⁺, 100).

i) N-((S)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

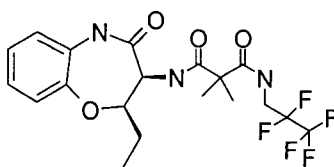
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los
5 procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (S)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 470,5 (M+H⁺, 100).

j) N-((R)-2-fluor-6,6-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los
procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el
ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico
15 y la (R)-7-amino-2-fluor-6,6-dimetil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 470,5 (M+H⁺, 100).

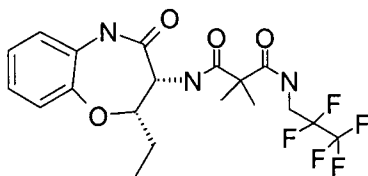
Ejemplo 69a

N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
20 propil)-malonamida



y Ejemplo 69b

N-((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
25 propil)-malonamida



a) ácido 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(2-nitro-fenoxi)-pentanoico

Se añaden a 0°C 7,05 g (30,2 mmoles) del ácido 2-tert-butoxycarbonylamino-3-hidroxi-pentanoico en 7 ml de dimetilformamida a 2,80 g (64,1 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 56 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 2 horas y entonces se le añaden 3,54 ml (33,2 mmoles) del 1-fluor-2-nitrobenceno. Después de agitar durante 2 días se vierte la mezcla sobre agua/hielo y se extrae con éter de dietilo. Se ajusta el pH a 1 por adición de ácido clorhídrico acuoso. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/1 se obtienen 6,03 g (56 %) del ácido 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(2-nitro-fenoxi)-pentanoico en forma de aceite anaranjado, EM m/e (%) = 353,4 (M-H, 100).

b) ácido 3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxycarbonylamino-pentanoico

Se hidrogenan 6,03 g (17,0 mmoles) del ácido 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(2-nitro-fenoxi)-pentanoico en 110 ml de metanol con 0,21 g de paladio al 10% sobre carbón. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 5,22 g (95%) del ácido 3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxycarbonylamino-pentanoico en forma de aceite rojo, EM m/e (%) = 325,3 (M+H⁺, 100).

c) ((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo y ((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo

5 Se agitan a temperatura ambiente durante una noche 5,22 g (16,0 mmoles) del ácido 3-(2-amino-fenoxi)-2-tert-butoxi-carbonilamino-pentanoico y 3,12 g (15,9 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida en 71 ml de dimetilformamida. Por extracción con una solución
10 acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico/acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:2 y posterior cromatografía en columna Chiralpak AD con heptano/etanol 80:20 se obtienen 0,46 g del (-)-
15 ((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, [RMN-H1 (ppm, CDCl3): 1,11(t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,5-1,9 (m, 2H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,76 (mc, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,1-7,18 (m, 2H), 8,08 (ancha, 1H)] y 590 mg del
20 (+)-((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo, [RMN-H1 (ppm, CDCl3): 1,11(t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,5-1,9 (m, 2H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,76 (mc, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,1-7,18 (m, 2H), 7,39 (ancha, 1H)].

d) (6S,7R)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo por reacción de 590 mg (1,93 mmoles) del ((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzoci-

clohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo con 2,86 g (29 mmoles) de ácido ortofosfórico en 6 ml de tetrahidrofurano, EM m/e (%) = 207,1 ($M+H^+$, 100).

5 e) (6R,7S)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 81% por reacción de 460 mg (1,50 mmoles) del ((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-butilo con 2,23 g (22,5 mmoles) de
10 ácido ortofosfórico en 4 ml de tetrahidrofurano, EM m/e (%) = 207,1 ($M+H^+$, 100).

f) N-((6S,7R)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

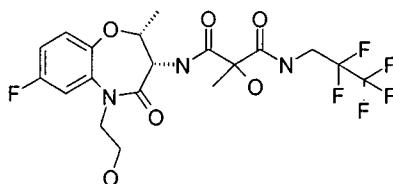
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6S,7R)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 452,1 ($M+H^+$, 100).

20 g) N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el
25 ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 452,1 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 70a

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 70b

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

a) N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 498,5 (M+H⁺, 100).

b) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se trata con ozono a -75°C durante 60 minutos una solución de 1,30 g (3 mmoles) de la (6R,7S)-9-alil-7-amino-2-fluor-6-metil-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-

ona en 60 ml de diclorometano. Se añade sulfuro de metilo, 0,81 g (13 mmoles), y se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se quita el disolvente por destilación con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100, obteniéndose 1,07 g (82%) de la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 500,3 (M+H⁺, 100).

10 c) N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se reduce 1,00 g (2,0 mmoles) de la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2-oxo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en 30 ml de tetrahidrofurano con 0,09 g (2,0 mmoles) de borhidruro sódico. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0 se obtienen 0,33 g (34%) de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, EM m/e (%) = 502,0 (M+H⁺, 100).

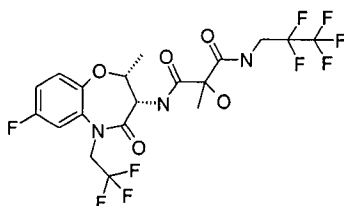
25 d) N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

5 Se separan 0,31 g (1,0 mmoles) de epímeros de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida por cromatografía en columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 15:85,
10 obteniéndose 0,11 g de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 502,3 (M+H⁺, 100) y 0,08 g de la N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, EM m/e (%) = 502,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 71a

20 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 71b

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
5 malonamida, entidad B

a) [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
carbamato de tert-butilo

Se trata durante 6 horas una solución de 3,00 g (10,0
10 mmoles) del ((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-carbamato de tert-bu-
tilo y 3,37 g (15,0 mmoles) del triflato de 2,2,2-trifluor-
etilo en 30 ml de dimetilformamida con 4,73 g (15,0 mmoles)
de carbonato de cesio. Se quita el disolvente por destilación
15 a baja presión y se extrae el residuo con agua/acetato de
etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con
heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100 se obtienen 3,79 g
(99%) del [(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-
etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
20 carbamato de tert-butilo, EM m/e (%) = 393,3 (M+H⁺, 100).

b) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-
etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
del 75% por reacción de 3,70 g (9,0 mmoles) del [(6R,7S)-2-
25 fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-carbamato de tert-
butilo con 18 ml de ácido trifluoracético en 75 ml de
diclorometano, EM m/e (%) = 293,1 (M+H⁺, 100).

c) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de mezcla
5 de epímeros con arreglo a los procedimientos descritos en el
ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,-
3,3-pentafluor-propil)-malonámico racémico y la (6R,7S)-7-
amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-
5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 504,0 (M+H⁺,
10 100).

d) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y

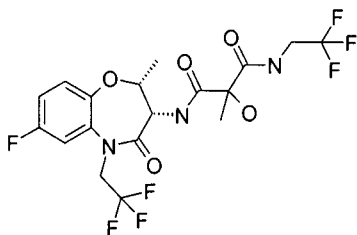
15 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

Se separan los epímeros de la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-
20 metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida por cromatografía en columna
Chiralpak AD, utilizando etanol/heptano 10:90, de este modo
se obtienen la (-)-N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-
25 trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohep-
ten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 540,3 (M+H⁺,
100), como primera fracción eluida y la (-)-N-[(6R,7S)-2-

fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-
metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B,
como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 540,3 (M+H⁺, 100).

5 Ejemplo 72a

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-
etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malona-
mida, entidad A



10

y Ejemplo 72b

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-
etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malona-
15 mida, entidad B

a) 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato
de etilo RO5026120

A una solución de 31,5 g (15,5 mmoles) del 2-hidroxi-2-
metil-malonato de monoetilo en 400 ml de tetrahidrofurano se
20 le añaden 16,9 g (17,1 mmoles) de 2,2,2-trifluoretilamina,
32,7 g (17,1 mmoles) de clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-
propil)-N'-etilcarbodiimida, 23,1 g (17,1 mmoles) del 1-
hidroxibenzotriazol hidratado y 58,1 ml (34,2 mmoles) de la
N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura
25 ambiente durante 18 h. Se elimina el disolvente por desti-

lación y se extrae el residuo con agua/acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 1:1 se obtienen 25,4 g (67%) del 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, EM m/e (%) = 242,1 (M-H, 100).

b) (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad A y (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad B

Se separa el 2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo racémico por cromatografía en columna Chiralpak AD con heptano/etanol, obteniéndose el (-)-(S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad A, EM m/e (%) = 242,3 (M-H, 100), como primera fracción eluida y el (+)-(S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad B, EM m/e (%) = 242,4 (M-H, 100), como segunda fracción eluida.

c) ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A

A una solución de 3,60 g (15,0 mmoles) del (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad A, en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,65 g (16 mmoles) de hidróxido de litio en 25 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente orgánico por destilación y se acidifica la mezcla a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 2,70 g (85%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite, EM m/e (%) = 214,3 (M-H, 100).

d) ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B

A una solución de 3,680 g (16,0 mmoles) (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamato de etilo, entidad B, en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,69 g (16 mmoles) de hidróxido de litio en 25 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente orgánico por destilación y se acidifica la mezcla a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 3,00 g (89%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite, EM m/e (%) = 213,9 (M-H, 100).

e) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,

15 epímero A

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 490,0 (M+H⁺, 100).

f) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,

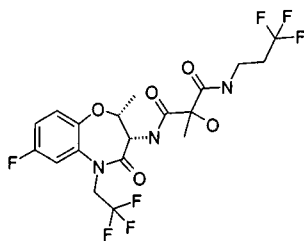
25 epímero B

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malon-

námico, entidad A y (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 490,0 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 73a

- 5 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A



- 10 y Ejemplo 73b

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B

- 15 a) 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonato de etilo

A una solución de 2,00 g (8,51 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-malonato de monoetilo en 60 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,27 g (8,51 mmoles) del clorhidrato de la 3,3,3-trifluorpropilamina, 1,67 g (8,51 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,17 g (8,51 mmoles) del 1-hidroxibenzotriazol hidratado y 4,46 ml (25,5 mmoles) de la N,N-diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade gel de sílice y se elimina el disolvente por destilación. Se purifica el re-

siduo por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 7:3, de este modo se obtienen 2,33 g (94%) del compuesto epigrafiado, EM m/e (%) = 258,1 (M+H⁺, 100).

b) ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonámico

A una solución de 2,30 g (7,87 mmoles) del 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamato de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,33 g (7,87 mmoles) de hidróxido de litio en 20 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra con vacío, se añade agua (50 ml) y se acidifica la mezcla a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 1,46 g (81%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido, EM m/e (%) = 228,1 (M-H, 100).

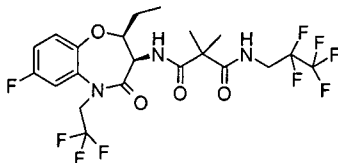
c) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B

Se obtiene la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-metil-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonámico racémico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Se separan los epímeros por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando etanol/heptano 15:85, de

este modo se obtienen la (-)-N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 504,0
5 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 504,0
10 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 74

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



15

a) (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico y (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico

Se agita a -78°C durante 30 minutos una solución de 20
20 g (70,6 mmoles) del dibencilamino-acetato de etilo en 240 ml de tetrahidrofurano con 38,8 ml (77,6 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en heptano). Se añaden 5,83 ml (77,6 mmoles) de propionaldehído en 5 ml de tetrahidrofurano y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la
25 mezcla a temperatura ambiente, se añade agua y se elimina la mayor parte del disolvente orgánico por destilación. Por

extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1/5 se obtienen como primera fracción eluida 6,85 g (28%) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 342,3 ($M+H^+$, 100) y como segunda fracción 6,15 g (26%) del (2R,3R y 2S,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 342,2 ($M+H^+$, 100).

b) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico

10 A 17,7 g (51,9 mmoles) del (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico en 245 ml de tetrahidrofurano se le añaden 8,80 g (208 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 44 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante 2,5 días y se elimina el
15 disolvente orgánico por destilación. Se añade agua y se extrae con éter de dietilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 14,8 g (91%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 314,1 ($M+H^+$, 100).

20 c) ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico

A 14,8 g (47,3 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico en 90 ml de dimetilformamida se les añaden a 0°C 8,26 g (189 mmoles) de
25 hidruro sódico (del 55%). Se agita la suspensión durante 2 horas y entonces se añaden 10,4 ml (94,6 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenceno en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla con enfriamiento

sobre una solución acuosa 2M de ácido cítrico. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano (3:7) se obtienen 12,9 g (61 %) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en forma de sólido anaranjado, EM m/e (%) = 453,0 (M+H⁺, 100).

d) ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-pentanoico racémico

Se hidrogenan 4,30 g (9,50 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en 30 ml de metanol con 1,12 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 3,95 g (98%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-pentanoico en forma de espuma, EM m/e (%) = 423,1 (M+H⁺, 100).

e) (6S,7R y 6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-2-dibencilamino-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 405,2 (M+H⁺, 100).

f) (+)-(6S,7R)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y (-)-(6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racé-

mica por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 20/80, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

g) (6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-tri-
5 fluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se trata durante 18 horas una solución de 0,50 g (1,24 mmoles) de la (-)-(6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y 0,44 g (1,85 mmoles) del triflato de 2,2,2-trifluoretilo en 5 ml de
10 dimetilformamida con 0,61 g (1,85 mmoles) carbonato de cesio. Se extrae la mezcla con agua/acetato de etilo. Por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 70:30 se obtienen 0,34 g (57%) de la (6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 487,4
15 (M+H⁺, 100).

h) (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-
etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento
20 del 66 % por hidrogenación de la (6R,7S)-7-dibencilamino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 307,1 (M+H⁺, 100).

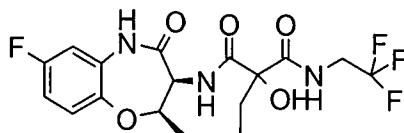
i) N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-
25 etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el

ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. EM m/e (%) = 552,2 (M+H⁺, 100).

5 Ejemplo 75a

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A



10 y Ejemplo 75b

(S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

15 a) (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo por hidrogenación de la (-)-(6R,7S)-7-dibencil-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 225,3 (M+H⁺, 100).

b) 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 66a a partir del etilmalonato de dietilo, EM m/e (%) = 175,1 (M-H, 25 100).

c) 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butirato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 72a a
5 partir del 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo, EM m/e (%) = 256,3 (M-H, 100).

d) ácido 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos
10 parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 72c a partir del 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 228,2 (M-H, 100).

e) (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A y entidad B

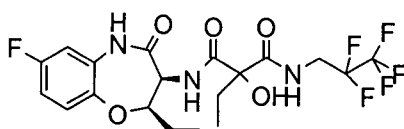
Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 74% con arreglo a
20 los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando
25 isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtiene la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 436,1

(M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM
5 m/e (%) = 436,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 76a

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

10



y Ejemplo 76b

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

15

a) 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 66b a partir del 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo, EM m/e (%)
20 = 306,2 (M-H, 100).

b) ácido 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico

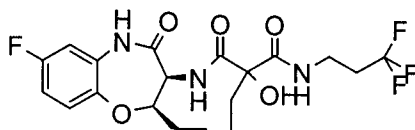
Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 66c a
25 partir del 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 278,1 (M-H, 100).

c) (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B

5 Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 66% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el
10 ácido 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 10:90, de este modo se obtiene la
15 (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 486,2 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la
20 (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 486,2 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 77a

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
25 (3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 77b

(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B

5 a) 2-hidroxi-2-(3,3,3-trifluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 73a a partir del 2-etil-2-hidroxi-malonato de monoetilo, EM m/e (%)
10 = 270,3 (M-H, 100).

b) ácido 2-hidroxi-2-(3,3,3-trifluor-propilcarbamoil)-butírico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimientos parecidos de modo similar al descrito en el ejemplo 73b a
15 partir del 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butirato de etilo, EM m/e (%) = 242,1 (M-H, 100).

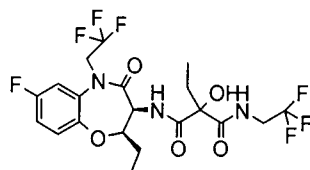
c) (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A y entidad B

20 Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 43% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el
25 ácido 2-hidroxi-2-(3,3,3-trifluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando

isopropanol/heptano 10:90, de este modo se obtiene la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 450,1 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 450,1 (M+H⁺, 100).

10 Ejemplo 78a

(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A



15

y Ejemplo 78b

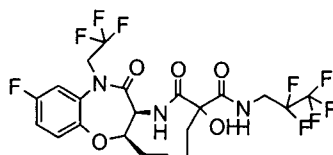
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un rendimiento del 70% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(2,2,2-trifluor-

etilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtienen la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 518,2 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, como segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 518,3 (M+H⁺, 100).

15 Ejemplo 79a

(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



20

y Ejemplo 79b

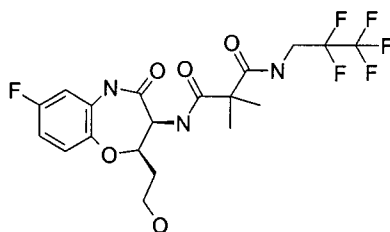
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

25

Se obtiene la (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida en forma de mezcla de epímeros en un
5 rendimiento del 62% con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2-hidroxi-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoil)-butírico y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona. Los epímeros se
10 separan por cromatografía a través de una columna Chiralpak AD, utilizando isopropanol/heptano 15:85, de este modo se obtiene la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-
15 propil)-malonamida, entidad A, EM m/e (%) = 568,2 (M+H⁺, 100), como primera fracción eluida y la (-)-(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B, como
20 segunda fracción eluida, EM m/e (%) = 568,2 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 80

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico y (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico

Se agita a -70°C durante 60 minutos una solución de 42 g (148 mmoles) de dibencilamino-acetato de etilo en 1 l de tetrahidrofurano con 87 ml (77,6 mmoles) de diisopropilamida de litio (2M en tetrahidrofurano). Se añaden 28,7 g (175 mmoles) del 3-(benciloxi)propanal y se continúa la agitación durante una noche. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se le añaden 200 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Por extracción con éter de dietilo y cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0 se obtienen como primera fracción eluida 13,0 g (20%) del (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 448,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) y como segunda fracción eluida 11,0 g (17%) del (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico, EM m/e (%) = 448,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

b) ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico

A 13,0 g (29 mmoles) del (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico en 150 ml de tetrahidrofurano se les añaden 4,88 g (116 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 41 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante 16 horas. Se añade una solución acuosa 1 M de dihidrogenofosfato potásico y se extrae con acetato de etilo. Por cromatografía a través de

gel de sílice con heptano/acetato de etilo de 4:1 a 1:1 se obtienen 8,57 g (70%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 420,1 ($M+H^+$, 100).

5 c) ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico

Se añaden a 0°C 8,00 g (19 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico en 25 ml de dimetilformamida a una suspensión de 1,83 g
10 (42 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 25 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 3 horas y después se le añaden 6,67 g (42 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenceno en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se ajusta el pH
15 a 1. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo (de 2:1 a 1:1) se obtienen 9,1 g (85 %) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en forma de aceite amarillo, EM m/e (%) =
20 559,3 ($M+H^+$, 100).

d) ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racémico

Se hidrogenan 9,30 g (17 mmoles) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en 100 ml de metanol con 1,5 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 5,30 g (60%) del ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencil-

amino-pentanoico en forma de espuma, EM m/e (%) = 529,0 (M+H⁺, 100).

e) (6S,7R y 6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencil-
amino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-
5 ona racémica

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2S,3R y 2R,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racé-
10 mico, EM m/e (%) = 511,5 (M+H⁺, 100).

f) (+)-(6S,7R)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-
fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona y
(-)-(6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-
dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

15 Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por HPLC quiral a través de una columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 10/90, de este modo se obtienen los compuestos epigrafiados.

20 g) (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihi-
dro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-
25 benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 241,3 (M+H⁺, 100).

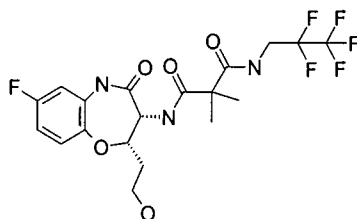
h) N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 486,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 81

N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida



a) (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (6S,7R)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 241,3 (M+H⁺, 100).

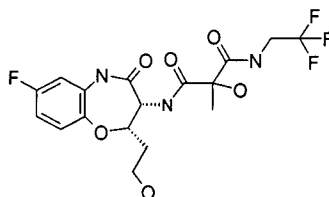
b) N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico

y la (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 486,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 82a

- 5 N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 82b

- 10 N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

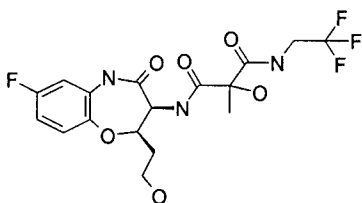
- Se obtiene la N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B (ejemplo 72) y la (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

- Se obtiene la N-[(6S,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, con arreglo a los procedimientos descritos en el

ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A (ejemplo 72) y la (6S,7R)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) =
5 438,4 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 83a

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A



10

y Ejemplo 83b

N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B

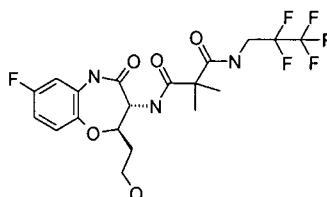
15 Se obtiene la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B (ejemplo 72) y la
20 (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,4 (M+H⁺, 100).

Se obtiene la N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-
25

(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad A (ejemplo 72) y la
5 (6R,7S)-7-amino-2-fluor-6-metil-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) = 438,3 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 84a

N-[(6R,7R o 6S,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-
10 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A



y Ejemplo 84b

N-[(6S,7S o 6R,7R)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-
15 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

a) ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico

A 11,0 g (25 mmoles) del (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-
20 dibencilamino-3-hidroxi-pentanoato de etilo racémico en 150 ml de tetrahidrofurano se le añaden 4,13 g (98 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado disueltos en 35 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se añade una solución acuosa 1 M de dihidrogenofosfato potásico y se
25 extrae con acetato de etilo. Por cromatografía a través de

gel de sílice con heptano/acetato de etilo de 4:1 a 1:1 se obtienen 6,60 g (64%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico, EM m/e (%) = 420,1 ($M+H^+$, 100).

5 b) ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico

Se añaden a 0°C 6,00 g (14 mmoles) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-hidroxi-pentanoico racémico en 20 ml de dimetilformamida a una suspensión de
10 1,37 g (31 mmoles) de hidruro sódico (del 55%) en 25 ml de dimetilformamida. Se agita la suspensión durante 3 horas y entonces se le añaden 5,01 g (31 mmoles) del 2,5-difluor-nitrobenzono en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se
15 ajusta el pH a 1. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo (de 4:1 a 1:1) se obtienen 6,00 g (75 %) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-fenoxi)-pentanoico racémico en forma de aceite amarillo,
20 EM m/e (%) = 559,3 ($M+H^+$, 100).

c) ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racémico

Se hidrogenan 6,00 g (11 mmoles) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-5-benciloxi-2-dibencilamino-3-(4-fluor-2-nitro-feno-
25 xi)-pentanoico racémico en 100 ml de metanol con 1,5 g de níquel Raney. Por filtración y eliminación del disolvente por destilación se obtienen 5,57 g (98%) del ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilami-

no-pentanoico en forma de espuma, EM m/e (%) = 529,5 ($M+H^+$, 100).

d) (6R,7R y 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencil-
amino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-

5 ona racémica

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento similar con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 5c, utilizando el ácido (2R,3R y 2S,3S)-3-(2-amino-4-fluor-fenoxi)-5-benciloxi-2-dibencilamino-pentanoico racé-
10 mico, EM m/e (%) = 511,5 ($M+H^+$, 100).

e) (+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencil-
amino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-
ona y (-)-(6S,7S o 6R,7R)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilami-
no-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona

15 Se separa la (6S,7R y 6R,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona racémica por cromatografía HPLC quiral en columna Chiralpak AD con isopropanol/heptano 10/90, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

20 f) (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-
6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (+)-(6R,7R o 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-
25 9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre C, EM m/e (%) = 241,3 ($M+H^+$, 100).

g) (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-
6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96 % por hidrogenación de la (-)-(6R,7R o 6S,7S)-6-(2-benciloxi-etil)-7-dibencilamino-2-fluor-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona en metanol con Pd al 10 % sobre
5 C, EM m/e (%) = 241,3 (M+H⁺, 100).

h) N-[(6R,7R o 6S,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad A

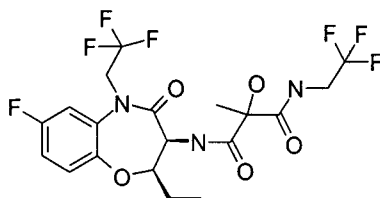
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los
10 procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad A, EM m/e (%) = 486,3 (M+H⁺, 100).

15 h) N-[(6R,7R o 6S,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida, entidad B

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b, utilizando el
20 ácido 2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonámico y la (6R,7R o 6S,7S)-7-amino-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, entidad B, EM m/e (%) = 486,1 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 85a

25 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad A



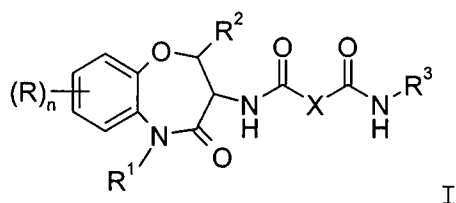
y Ejemplo 85b

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-
etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-
5 (R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonami-
da, entidad B

Se obtiene la N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-
trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohep-
ten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-
10 malonamida, entidad A, con arreglo a los procedimientos
descritos en el ejemplo 2b, utilizando el ácido (S o R)-2-
hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonámico, entidad B
(ejemplo 72) y la (6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-
trifluor-etil)-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-
15 ona, EM m/e (%) = 504,0 (M+H⁺, 100). Se obtiene la N-
[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,-
9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hi-
droxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida, entidad B,
con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 2b,
20 utilizando el ácido (S o R)-2-hidroxi-2-metil-N-(2,2,2-
trifluor-etil)-malonámico, entidad A (ejemplo 72) y la
(6R,7S)-7-amino-6-etil-2-fluor-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-
dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-8-ona, EM m/e (%) =
504,0 (M+H⁺, 100).

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

- 5 R es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
- R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo;
- 10 R' es alcoxi inferior, hidroxilo o amino;
- R² es hidrógeno, alquilo inferior o di-(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo;
- 15 R³ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-piridinilo;
- X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;
- 20 R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-;
- n es 0, 1 ó 2;
- sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los
- 25 mismos y todas las formas de enantiómeros ópticamente puros,

racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CH}_2-$.

5 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno.

5. Compuestos según la reivindicación 4, dichos
10 compuestos son:

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetra-
15 hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida-epimero 1,

2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

20 N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
25 propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

5 N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

10 N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

15 7. Compuestos según la reivindicación 6, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

8. Compuestos según la reivindicación 7, dicho compuesto es la N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-malonamida.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

10. Compuestos según la reivindicación 9, en los que R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno.

25 11. Compuestos según la reivindicación 10, dichos son los siguientes:

N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-

- fluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
5 N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
10 dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
15 oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidrox-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
20 { (6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo,
N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
25 fluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-

5 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-

6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

10 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es -C(alquilo inferior)(hidroxi).

15 13. Compuestos según la reivindicación 12, en los que R³ es alquilo inferior sustituido por halógeno.

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

N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-

20 oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

25 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
5 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
10 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
15 (2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
20 tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
25 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-

- fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
5 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
10 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
15 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
20 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
25 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(CH_3)_2-O-$.

5 16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(F)(CH_2CH_2CH_3)-$.

17. Compuestos según la reivindicación 16, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

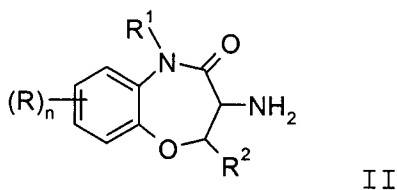
18. Compuestos según la reivindicación 17, dichos
10 compuestos son:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida o

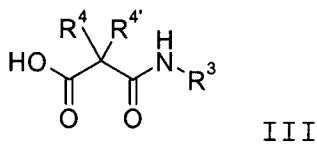
N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-
15 tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida.

19. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I, definido en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

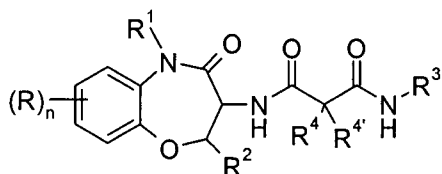
20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



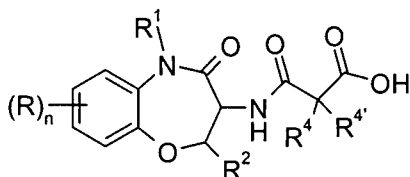
para obtener un compuesto de la fórmula



IA

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



IV

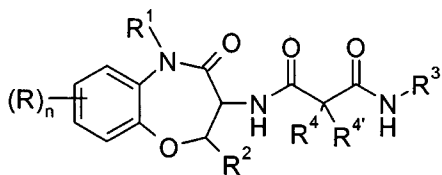
5

con un compuesto de la fórmula



V

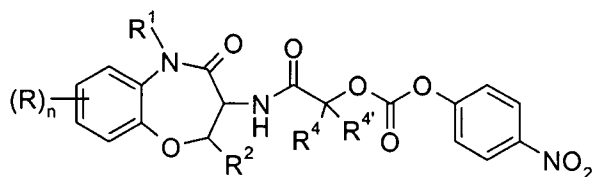
para obtener un compuesto de la fórmula



IA

10 en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente;

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



VI

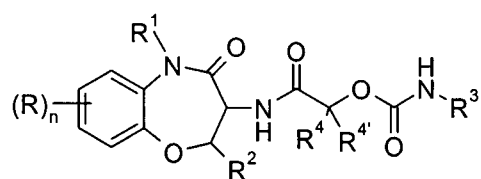
con un compuesto de la fórmula

15



V

para obtener un compuesto de la fórmula



IB

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R⁴' y n tienen los significados
definidos anteriormente, y,
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de
5 adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-22-359

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 22585

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

Alexander Flohr, químico, ciudadano alemán

Passwangstrasse 3

CH-4153 Reinach, Suiza

Roland Jakob-Roetne, químico, ciudadano alemán

Oberer Baselblick 37

D-79594 Inzlingen, Alemania

Wolfgang Wostl, químico, ciudadano alemán

Im Strick 2

D-79639 Grenzach-Whylen, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de Malonamida

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País

Fecha de presentación

No. Serial

22585 EP	08.12.2004	04106395.9
22585 EP1	07.02.2005	05100816.7

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización
Las firmas están en el reverso

Firmado en Basilea, Suiza
el 9 de febrero de 2005

(firma: ilegible)	Alexander Flohr
(firma: ilegible)	Roland Jakob-Roetne
(firma: ilegible)	Wolfgang Wostl

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Alexander Flohr, químico
Roland Jakob-Roetne, químico
Wolfgang Wostl, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza 18 FEB 2005
No. 2'654

(firma: ilegible)	Cancillería de Estado del
Heidi Fischer	Cantón de la Ciudad de Basilea
Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *	

Colombia

Caso 22585

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Traspaso' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 05-09-2005 (día quinto de septiembre de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 259

(firma: ilegible)

Notario Público

APOSTILLA

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

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como Notario Público
4. y certificado por el sello de (ilegible)

Certificado

5. en Basilea
6. el 6 de septiembre de 2005
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. No. 8'508/14'151
9. Sello/Estampilla
Sello de la Cancillería de Estado
de la Ciudad de Basilea
10. Firma: (ilegible)
Heidi Fischer

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de mayo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

Assignment

I/WE, the undersigned

Alexander Flohr, chemist, a German citizen
Passwangstrasse 3
CH-4153 Reinach, Switzerland

Roland Jakob-Roetne, chemist, a German citizen
Oberer Baselblick 37
D-79594 Inzlingen, Germany

Wolfgang Wostl, chemist, a German citizen
Im Strick 2
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Malonamide derivatives

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

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
22585 EP	08.12.2004	04106395.9
22585 EP1	07.02.2005	05100816.7

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, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

Signatures see reverse side

Signed at Basel, Switzerland

On February 9, 2005

Alexander Flohr Alexander Flohr

Roland Jakob-Roetne Roland Jakob-Roetne

Wolfgang Wostl Wolfgang Wostl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Alexander Flohr, chemist
Roland Jakob-Roetne, chemist
Wolfgang Wostl, chemist

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

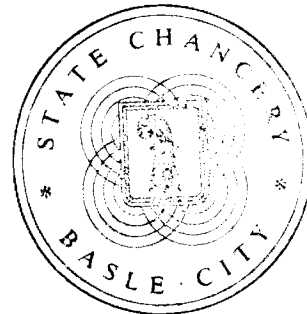
Basle, Switzerland

No. 2'654

10. Feb. 2005

10. Feb. 2005

Fischer
Heldi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basle-City

Colombia

Case 22858

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the overleaf document
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.

Basel/Switzerland, this 05-09-2005 (fifth day of September two thousand and five).



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

1. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
(If the Court of Appeal of October 5th, 1961)
(If the Court of Appeal of October 5th, 1961)
2. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
3. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
4. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
5. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
6. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
7. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
8. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
9. Name of the person to be legalized: F. Hoffmann-La Roche AG
10. Signature: Heldi Fischer



6. Sep. 2005

Leg. Prot. 2005 No. 259

No. 07-053861-00000-0000
 ACT 4
 FRESNO COUNTY
 FORDS


 No. 07.0500

No. 07-053861- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:30:14 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

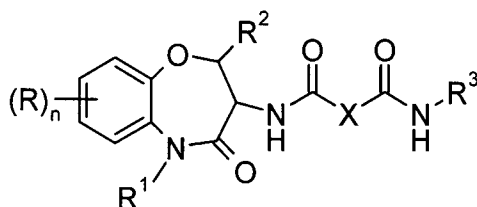
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07-53861		(51) Int Cl: C07D 267/14; A61K 31/553 A61P 25/28	
22) Fecha de solicitud: 29-05-07		(71) Solicitante(s): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 04106395.9 05100816.7	(32) Fecha 08-12-04 07-02-05	(33) País EP EP
		(72) Inventor(es): FLOHR, Alexander; JAKOB-ROETNE, Roland y WOSTL, Wolfgang.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08-07-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01-12-05 No. de solicitud PCT/EP2005/012834		Fecha: 15-06-06 N° publicación: WO2006/0061136 A3	
(54) Titulo: DERIVADOS DE MALONAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula general



en la que

R es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo; R' es alcoxi inferior, hidroxilo o amino;

R² es hidrógeno, alquilo inferior o di-(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo;

R³ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-piridinilo;

X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;

R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-;

n es 0, 1 ó 2;

sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.