Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 14-222467- -00000-0000

Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 792

SOLICI

PATENTE DE I.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-114306- -00007-0000

Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 792

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE 1,4-OXAZEPANO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

(FORMA P-10)

CAVELIER ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-222467- -00000-0000

Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 792

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-114306- -00007-0000

Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 792

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUS

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.	Osaka

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@caveller.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@caveller.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : 13.114.306 De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No 14-106280 Fecha : 2014/10/07

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $464.000.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SGD\SGD\NCA\ID-AF272836\WPC14656

3

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.114.306 . La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 6340 notificado por fijación en lista del 03 de junio de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 07 de mayo de 2013 y las prioridades que allí se reivindican el 07 de octubre de 2010 y 10 de agosto de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.114.306

4

DERIVADOS DE 1,4-OXAZEPANO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que tienen una actividad inhibidora de la recaptación de monoamina superior y son de utilidad como fármacos preventivos o terapéuticos para depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria mixta, y similares.

Antecedentes de la invención

La serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA), que son neutrotransmisores de monoamina, están ampliamente presentes en el cerebro y tienen diversas funciones tales como la neurotransmisión por medio de sus receptores, y similares. Estas monoaminas se liberan desde la terminal nerviosa y se reabsorben rápidamente desde la brecha de los nervios por medio de los respectivos transportadores (transportador de serotonina: SERT, transportador de norepinefrina: NET y transportador de dopamina: DAT), que termina con la neurotransmisión. Los compuestos que muestran una actividad inhibidora de la recaptación de monoamina se conocen por ser efectivos para diversas enfermedades que incluyen enfermedades psiconeuróticas tales como depresión, y similares y se usan ampliamente como fármacos terapéuticos. Los compuestos que inhiben la recaptación de 3 tipos de serotonina, norepinefrina y dopamina se denominan inhibidores de recaptación triple y se espera que proporcionen fármacos terapéuticos para enfermedades psiconeuróticas, y similares.

5

Como un fármaco terapéutico para depresión, se han usado antidepresivo tricíclico (TCA, por sus siglas en inglés) representado por imipramina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) representado por fluoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) representado por venlafaxina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina tales como bupropiona, y similares, inhibidor de la monoamina oxidasa, y similares. Sin embargo, no son enteramente suficientes porque requieren de muchas semanas antes de la expresión del efecto y, en términos de efectividad, tasa de incremento, efectos colaterales, y similares (ver documentos no patentes 1, 2).

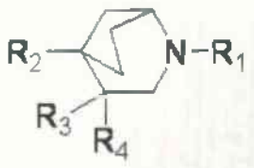
Más aún, se ha informado que TCA, SSRI y SNRI son útiles para mejorar los síntomas de enfermedades psiconeuróticas como depresión así como ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, y similares y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, y similares; tratamiento del dolor de dolor diabético, fibrosis muscular, y similares; o como fármacos terapéuticos para enfermedades del tracto digestivo tales como síndrome de intestino irritable, y similares.

Además, se informó que el inhibidor de la recaptación de monoamina también es efectivo como un fármaco terapéutico para enfermedades del tracto urinario inferior como vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria por estrés, y similares, en particular, incontinencia urinaria por estrés. La incontinencia urinaria por estrés es una enfermedad caracterizada por un síntoma de escape de orina cuando la presión intravesical aumenta si la presión abdominal aumenta

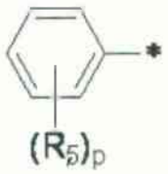
6

transitoriamente como resultado de tos, estornudos o ejercicio leve. Esta enfermedad se halla a menudo en mujeres y se considera que se desarrolla debido a que los músculos de la base pélvica se debilitan por un parto o envejecimiento y la resistencia uretral se reduce (ver documento no patente 3). Por otro lado, se clarificó que existe un mecanismo reflejo de continencia uretral en el que, cuando la presión intravesical aumenta debido a un aumento transitorio de la presión abdominal, los músculos de la base pélvica y los músculos del esfínter uretral se contraen activamente por medio de una serie de reflejos neurales para mantener la continencia uretral (ver documentos no patentes 4-7). En los últimos años, se mostró que la serotonina y la norepinefrina, que son neurotransmisores de monoamina, están implicados en el reflujo de continencia uretral (ver documentos no patentes 6-8). Por otra parte, se clarificó que la duloxetina, que es un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina, esreboxetina, que es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina o similares, se pueden usar para proporcionar un efecto preventivo o terapéutico sobre la incontinencia urinaria por estrés, dado que inhiben uno o ambos transportadores y potencian la neurotransmisión (ver documentos no patentes 9-11).

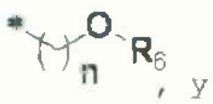
El documento de patente 1 (WO 2009/056520) describe, como derivados de azabiciclo[3,2,1]octano que tienen una acción inhibidora de la recaptación de monoamina y son de utilidad como un antidepresivo, un compuesto representado por la fórmula:



en donde R_2 es

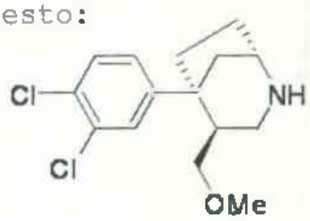


R_3 es

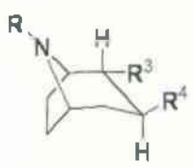


, y

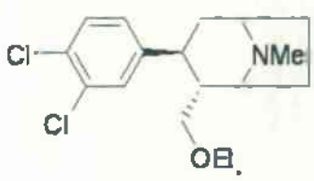
otros símbolos son como se definen en el documento de patente 1 y el siguiente compuesto:



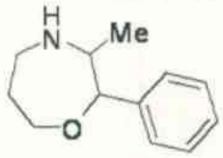
El documento de patente 2 (WO 97/30997) describe, como derivados de tropano que tienen una acción inhibidora de la recaptación de monoamina y son de utilidad como fármacos terapéuticos para obesidad y enfermedad de Parkinson, un compuesto representado por la fórmula:



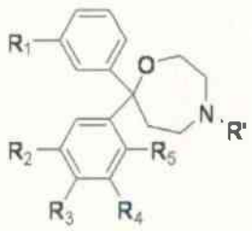
en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 2 y el siguiente compuesto:



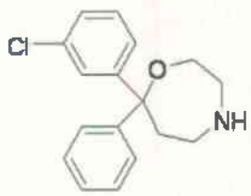
El documento de patente 3 (US 3018222) describe, como derivado de oxazepina útil como un estimulante del sistema nervioso central o agente anoréxico, el siguiente compuesto:



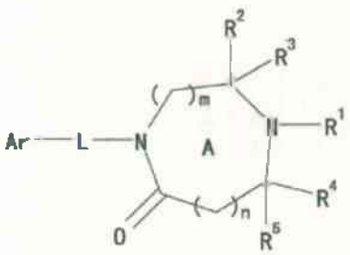
El documento de patente 4 (US 4010166) describe, como derivados de 1,4-oxazepina de utilidad como antidepresivos, un compuesto representado por la fórmula:



en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 4 y el siguiente compuesto:

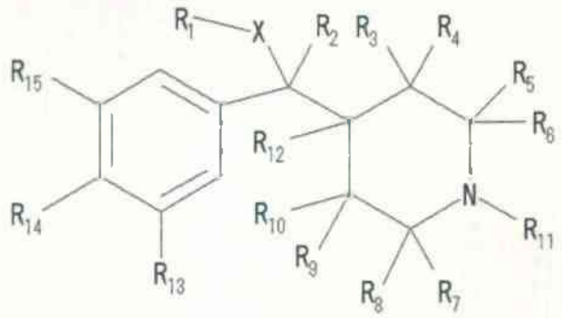


El documento de patente 5 (WO 2009/119528) describe, como un derivado de homopiperazinona que tiene una acción inhibidora de la recaptación de monoamina y es de utilidad como un antidepresivo, un compuesto representado por la fórmula:



en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 5.

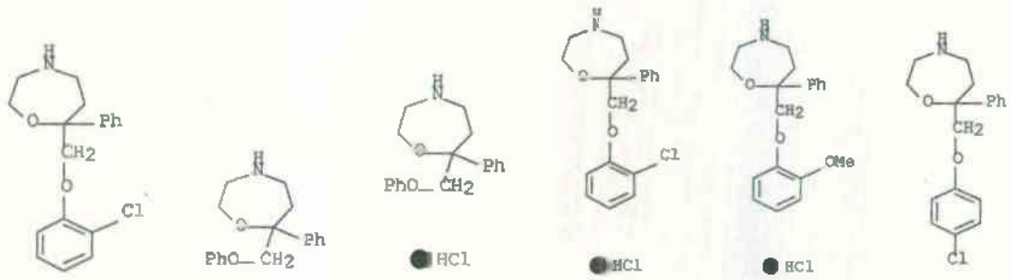
El documento de patente 6 (WO 2010/016554) describe, como un derivado de piperidina que tiene una acción inhibidora de la recaptación de monoamina, un compuesto representado por la fórmula:

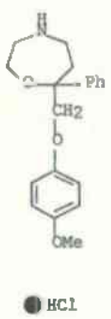


(I)

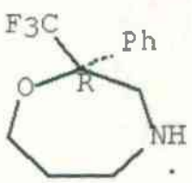
en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 6.

Además, como compuestos de oxazepina, el documento de patente 7 (EP 109622A1) describe los siguientes compuestos:

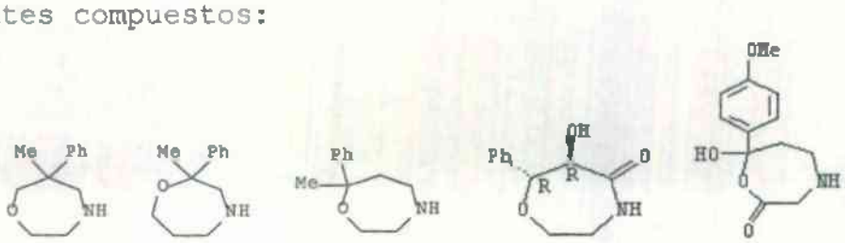




Como un compuesto de oxazepina, además, el documento no patente 12 describe el siguiente compuesto:



Como compuestos de oxazepina, se conocen los siguientes compuestos:



10

Lista de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO 2009/056520

Documento de patente 2: WO 97/30997

Documento de patente 3: US 3018222

Documento de patente 4: US 4010166

Documento de patente 5: WO 2009/119528

Documento de patente 6: WO 2010/016554

Documento de patente 7: EP 109622A1

Documentos no patentes

Documento no patente 1: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007, vol. 42, p. 13-26

Documento no patente 2: The Annals of Pharmacotherapy, 2002, vol. 36, No. 10, p. 1577-1589

Documento no patente 3: The Journal of Family Practice, 1982, vol. 14, p. 935-936

Documento no patente 4: American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2003, vol. 285, p. R356-R365

Documento no patente 5: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2004, vol. 287, p. F434-F441

Documento no patente 6: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2007, vol. 293, p. F920-F926

Documento no patente 7: International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2004, vol. 86, p. S38-S52

Documento no patente 8: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2007, vol. 292, p. F639-F646

Documento no patente 9: BJU International, 2004, vol. 93, p. 311-318

Documento no patente 10: BJU International, 2008, vol. 102, p. 214-218

Documento no patente 11: Annual Meeting of American Urological Association, 2008, Abst 1667

Documento no patente 12: European Journal of Organic Chemistry, 2009, No. 22, p. 3726-3731

Breve descripción de la invención

Problemas por resolver por medio de la invención

Se deseó desarrollar un compuesto con una actividad inhibidora de la recaptación de monoamina (serotonina, norepinefrina, dopamina, etc.), de utilidad como un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria mixta, y similares y con propiedades superiores en eficacia, duración de la acción, especificidad, menor toxicidad, y similares.

La presente invención tiene por objeto proporcionar un compuesto con una estructura química diferente de las estructuras de los compuestos conocidos, incluyendo los compuestos antes mencionados, así como una actividad inhibidora de la recaptación de monoamina, y similares y un novedoso fármaco preventivo o terapéutico para depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria mixta, y similares.

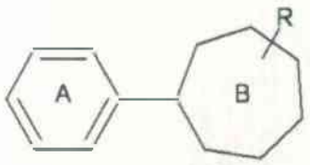
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron intensos estudios en un intento por resolver los problemas antes

mencionados y hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una inhibición inhibidora de recaptación de monoamina superior (serotonina, norepinefrina, dopamina, etc.), lo cual dio como resultado la conclusión de la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención se refiere a:

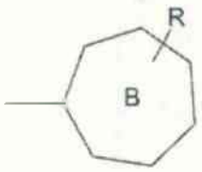
[1] un compuesto representado por la fórmula (I)



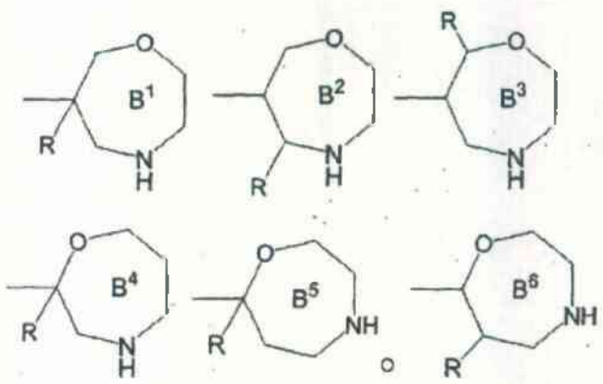
(I)

en donde

el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo representado por



es



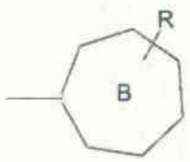
en donde los anillos B^1 - B^6 también estás sustituidos opcionalmente, siempre que un átomo de hidrógeno unido a anillos constitutivos de un átomo de nitrógeno B^1 - B^6 no esté sustituido y R sea un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo carboxi opcionalmente sustituido, un grupo amino

opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoílo opcionalmente sustituido, un grupo aril C_{6-12}-oxi opcionalmente sustituido, un grupo heterociclil-oxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido,

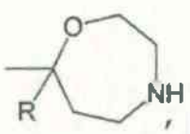
en donde los sustituyentes en el anillo A se unen opcionalmente para formar, junto con el anillo A, anillo fusionado aromático de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido,

siempre que se excluyan

(1) un compuesto, en donde una estructura parcial de la fórmula (I):



es



el anillo A es un anillo benceno, y

R es R^x-CH_2- (R^x es un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo metoxi),

(2) 2-metil-2-fenil-1,4-oxazepano,

(3) 6-metil-6-fenil-1,4-oxazepano,

(4) (2R)-2-fenil-2-(trifluorometil)-1,4-oxazepano,

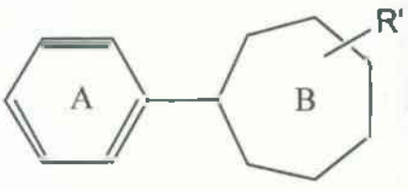
(5) 7-metil-7-fenil-1,4-oxazepano,

(6) (6R,7R)-6-hidroxi-7-fenil-1,4-oxazepan-5-ona y

(7) 7-hidroxi-7-(4-metoxifenil)-1,4-oxazepan-2-ona

o una de sus sales,

[2] un compuesto representado por la fórmula (I')

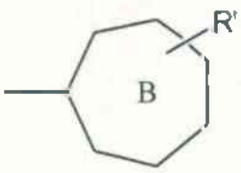


(I')

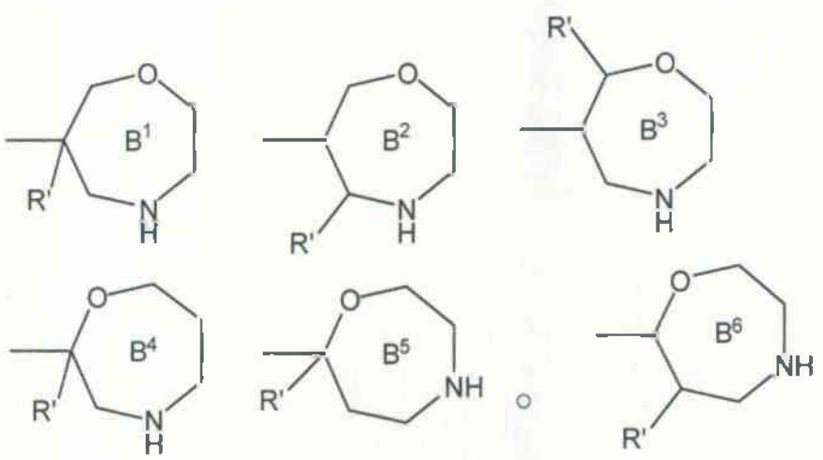
en donde

el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, y

un grupo representado por



es



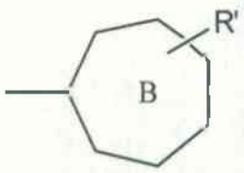
o

en donde los anillos B^1 - B^6 también están sustituidos opcionalmente, siempre que o tomo de hidrógeno unido a anillos constitutivos de un átomo de nitrógeno B^1 - B^6 no esté sustituido y R' sea un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo carboxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo carbamoílo opcionalmente sustituido,

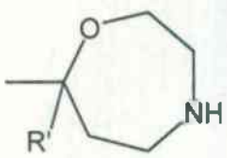
en donde los sustituyentes en el anillo A se unen opcionalmente para formar, junto con el anillo A, anillo fusionado aromático de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido,

siempre que se excluyan

(1) un compuesto, en donde una estructura parcial de la fórmula (I):



es



,

el anillo A es un anillo benceno, y

R' es R^X-CH_2- (R^X es un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo metoxi),

(2) 2-metil-2-fenil-1,4-oxazepano,

(3) 6-metil-6-fenil-1,4-oxazepano,

(4) (2R)-2-fenil-2-(trifluorometil)-1,4-oxazepano,

(5) 7-metil-7-fenil-1,4-oxazepano,

(6) (6R,7R)-6-hidroxi-7-fenil-1,4-oxazepan-5-ona y

(7) 7-hidroxi-7-(4-metoxifenil)-1,4-oxazepan-2-ona

o una de sus sales,

[3] el compuesto de [2], en donde el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido o una de sus sales,

[4] el compuesto de [2] o [3], en donde R' es

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(2) un grupo sulfamoilamino o

16

(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(c) un grupo sulfamoilamino,

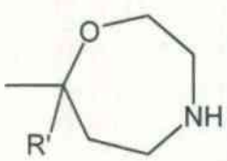
(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo,

o una de sus sales,

[5] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] a [4], en donde el grupo representado por



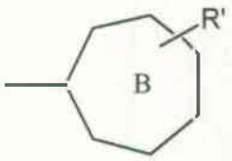
es

o

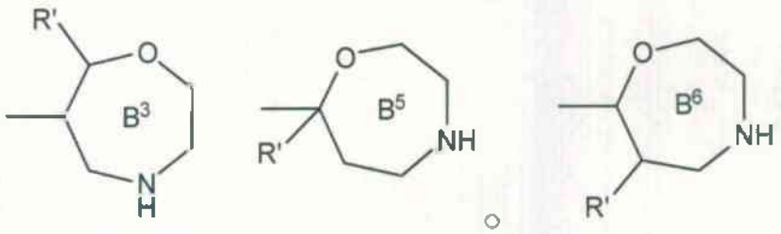
en donde cada símbolo es como se define en [2],

o una de sus sales,

[6] el compuesto de [2], en donde el anillo A es un anillo benceno sustituido con 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, el grupo representado por



es



en donde

R' es

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(2) un grupo sulfamoilamino o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(c) un grupo sulfamoilamino,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo,

y los otros símbolos son como se definen en [2] o una de sus sales,

[7] N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida o una de sus sales,

[8] N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida o una de sus sales,

[9] N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-

oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_3$)metiloxi]acetamida o una de sus sales,

[10] 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico o una de sus sales,

[11] (1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol o una de sus sales,

[12] [(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol o una de sus sales,

[13] un medicamento que contiene el compuesto de [1] o [2] o una de sus sales,

[14] el medicamento del punto [13], que es un inhibidor de la recaptación de monoamina,

[15] el medicamento del punto [13], que es un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés o incontinencia urinaria mixta,

[16] un método para la prevención o el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés o incontinencia urinaria mixta en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de [1] o [2] o una de sus sales a el mamífero,

[17] uso del compuesto de [1] o [2] o una de sus sales para la producción de un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés o

19

incontinencia urinaria mixta,

[18] el compuesto del punto [1] o [2] o una de sus sales para la prevención o el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés o incontinencia urinaria mixta, y similares.

Efecto de la invención

Como el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de recaptación de monoamina superior (serotonina, norepinefrina, dopamina, etc.), es de utilidad como un fármaco preventivo o terapéutico, por ejemplo, para depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria mixta, y similares.

Descripción detallada de la invención

Descripción de las modalidades

La presente invención se explica en detalle a continuación.

En la presente descripción, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6}" y "alquilo C_{1-6}" en un sustituyente incluyen un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,2,2-

trimetilpropilo, y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}" y "alcoxi C_{1-6}" en un sustituyente incluyen grupo alcoxi C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, 1-metilpropoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, ter-pentiloxi, 1,2-dimetilpropoxi, hexiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-6}" y "cicloalquilo C_{3-6}" en un sustituyente incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C_{3-6}" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-12}" y "arilo C_{6-12}" en un sustituyente incluyen fenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo aralquilo C_{7-12}" y "aralquilo C_{7-12}" en un sustituyente incluyen bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" y "heterociclilo aromático" en un sustituyente incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, 1 - 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxigeno, un átomo de azufre (el

átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno y un grupo heterocíclico aromático condensado. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático condensado incluyen grupos en donde estos grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros se condensan con 1 ó 2 seleccionados de un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina) con 1 ó 2 átomos de nitrógeno, un heterociclo aromático de 5 miembros (por ejemplo, tiofeno) con un átomo de azufre y un anillo benceno, y similares, y otros.

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico aromático" y "heterociclilo aromático" en un sustituyente incluyen

grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-

22

oxadiazol-3-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo), y similares;

grupos heterocíclicos aromáticos condensados tales como quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 4-benzofuranilo, 5-benzofuranilo, 6-benzofuranilo, 7-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (por ejemplo, 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 2H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-1-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (por

23

ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), tienopirazolilo (por ejemplo, 1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo), triazolopirimidinilo (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo), ftalazinilo, y similares;

y otros.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" y "heterociclilo no aromático" en un sustituyente incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, 1 - 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxigeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno y un grupo heterocíclico no aromático condensado. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático condensado incluyen grupos en donde estos grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros se condensan con 1 ó 2 seleccionados de heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina) con 1 ó 2 átomos de nitrógeno, un heterociclo aromático o no aromático de 5 miembros (por ejemplo, tiofeno) con un átomo de azufre y un anillo benceno, y similares, y otros. El grupo heterocíclico monocíclico no aromático y grupo heterocíclico no aromático condensado puede estar reticulados.

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico no aromático" y "heterociclilo no aromático" en un sustituyente incluyen

24

grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como azetidinilo (por ejemplo, 2-azetidinilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidilo (por ejemplo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), homopiperidinilo (por ejemplo, 2-homopiperidilo, 3-homopiperidilo, 4-homopiperidilo), tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-ilo), dihidropiridilo (por ejemplo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo), morfolinilo (por ejemplo, 2-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, 2-tiomorfolinilo), 1,1-dióxido-tiomorfolinilo (por ejemplo, 1,1-dióxido-tiomorfolin-2-ilo), piperazinilo (por ejemplo, 2-piperazinilo), hexametileneiminilo (por ejemplo, 2-hexametileneiminilo), oxazolidinilo (por ejemplo, 2-oxazolidinilo), tiazolidinilo (por ejemplo, 2-tiazolidinilo), imidazolidinilo (por ejemplo, 2-imidazolidinilo), oxazolinilo (por ejemplo, 2-oxazolinilo), tiazolinilo (por ejemplo, 2-tiazolinilo), imidazolinilo (por ejemplo, 2-imidazolinilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-5-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-piranilo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxide-tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxide-tetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dióxido-tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dióxido-

25

tetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, 3-pirazolidinilo), pirazolinilo (por ejemplo, 3-pirazolinilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, 2-tetrahidropirimidinilo), hexahidropirimidinilo (por ejemplo, 2-hexahidropirimidinilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-4-ilo), tiazinilo (por ejemplo, 1,4-tiazin-2-ilo), 1,1-dióxido-tiazinanilo (por ejemplo, 1,1-dióxido-1,2-tiazinan-3-ilo), dihidropiridazinilo (por ejemplo, 1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 2,3-dihidropiridazin-3-ilo), tetrahidropiridazinilo (por ejemplo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo), dihidrotioxazinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-tioxazin-3-ilo), dihidrotiazinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazin-5-ilo), dioxanilo (por ejemplo, 1,4-dioxan-2-ilo), y similares;

grupos heterocíclicos no aromáticos condensados tales como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo, 2H-cromen-7-ilo), dihidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-

tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroftalazin-1-ilo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), tetrahidrobenzoazepinilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ilo), benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-5-ilo), benzotiazine (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilo), y similares;

y otros.

En la presente descripción, los ejemplos del "amino cíclico" del "grupo amino cíclico" y sustituyente incluyen grupos amino cíclicos tales como 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, homopiperidino, tiomorfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolino, morfolino, 1-piperazinilo, 1-imidazolidinilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-dihidropiridazinilo (por ejemplo, 2,3-dihidropiridazin-2-ilo), 1-hexahidropirimidinilo, tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo), 1-hexametileneiminilo, 3-oxazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 1-imidazolinilo, 1-pirazolidinilo, 1-pirazolinilo, 1-tetrahidropirimidinilo, dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), 1,1-dióxido-tiazinanilo (por ejemplo, 1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-ilo), dihidropiridazinilo (por ejemplo, 1,6-dihidropiridazin-1-ilo, 2,3-dihidropiridazin-2-ilo), 1-dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), 1-dihidroquinolinilo (por

27

ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-1-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo), 1-tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo), 2-dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-2-ilo), 2-tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo), 2-dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), 3-dihidroquinazolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidroquinazolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-3-ilo), 3-tetrahidropteridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropteridin-3-ilo), 8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilo, y similares.

Los ejemplos del "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros" para el anillo A incluyen anillo benceno, heterociclo aromático de 6 miembros con 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina), y similares.

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "anillo aromático de 6 miembros" incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2.

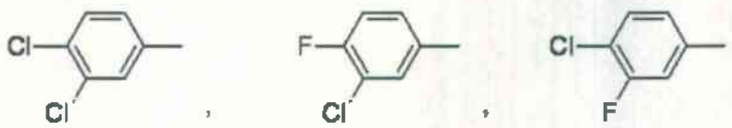
Los ejemplos del "anillo fusionado aromático de 9 ó 10 miembros" del "anillo fusionado aromático de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido" formado, junto con el anillo A, por los sustituyentes en el anillo A unidos entre sí incluyen naftaleno, benzofurano, indazol, y similares. Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "anillo fusionado aromático de 9 ó 10 miembros" incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el anillo aromático de 6 miembros para el anillo A. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2.

El anillo A es, con preferencia, un anillo opcionalmente sustituido. Como el "anillo benceno opcionalmente sustituido", se prefiere un anillo benceno sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6} y se prefiere en particular un anillo benceno sustituido con 2 átomos de halógeno.

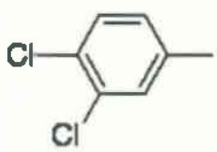
En otra modalidad, el anillo A es, con preferencia, un anillo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un anillo benceno opcionalmente sustituido 1 a 3 (con preferencia, 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6}, con mayor preferencia, un anillo benceno opcionalmente sustituido 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro).

En otra modalidad, el anillo A es, con preferencia, un anillo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), con mayor preferencia, un anillo benceno sustituido con 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

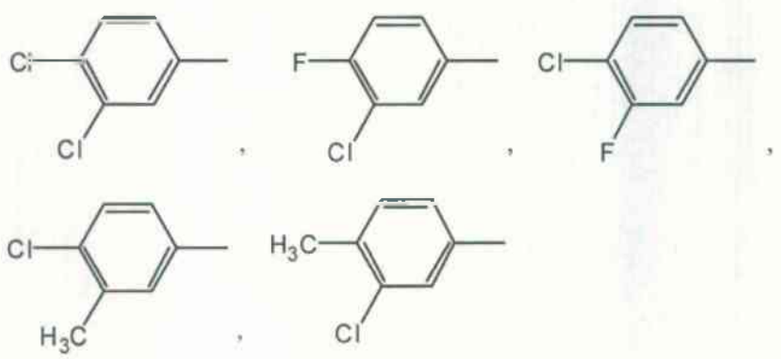
Los ejemplos preferibles del anillo A incluyen



y similares. Se prefiere en particular

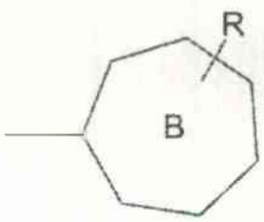


En otra modalidad, los ejemplos específicos preferibles del anillo A incluyen



y similares.

Un grupo representado por



es, con preferencia,

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

Los anillos B^1 - B^6 también están sustituidos opcionalmente. Sin embargo, un átomo de hidrógeno unido a anillos constitutivos del átomo de nitrógeno B^1 - B^6 no está sustituido. Los ejemplos del sustituyentes que opcionalmente también tienen los anillos B^1 - B^6 incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) un grupo oxo, y similares. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2.

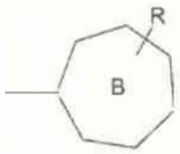
Los sustituyentes que los anillos B^1 - B^6 opcionalmente tienen son, con preferencia, un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi).

La modalidad de los anillos B^1 - B^6 es, con preferencia, una en la que están sustituidos con un grupo

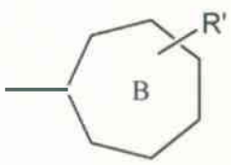
hidroxi o un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) además del anillo A y R o en la que no tienen sustituyentes distintos del anillo A y R, con mayor preferencia, una en la que no tienen un sustituyente distinto del anillo A y R.

En otra modalidad, los anillos B^1 - B^6 están sustituidos, con mayor preferencia, con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) además del anillo A y R.

En otra modalidad, un grupo representado por



es con preferencia,



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, con mayor preferencia,

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

Aquí, los anillos B^1 - B^6 con preferencia, no tienen un sustituyente distinto del anillo A y R'.

Los ejemplos del "grupo carboxi opcionalmente sustituido" para R incluyen

(1) un grupo carboxi,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(3) un grupo aril C_{6-12}-oxi-carbonilo,

(4) un grupo aralquil C7-12-oxi-carbonilo y

similares.

El "grupo carboxi opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo carboxi o un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo).
un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-sulfonil)amino

Los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" para R incluyen

(1) un grupo amino,

(2) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino,

(3) un grupo mono- o di-cicloalquil C3-6-amino,

(4) un grupo mono- o di-aril C_{6-12}-amino,

(5) un grupo mono- o di-aralquil C_{7-12}-amino,

(6) un grupo hidrazino,

(7) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino,

(8) un grupo mono- o di-(cicloalquil C3-6-sulfonil)amino,

(9) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino,

(10) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-sulfonil)amino,

(11) $-NR^A-CO-R^B$

en donde

R^A es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} o

(c) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, y

R^B es

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo hidroxi,

33

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6},

(iv) un grupo heterocíclico aromático y

(v) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6},

(c) un grupo cicloalquilo C3-6,

(d) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo,

(e) un grupo amino,

(f) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino,

(g) un grupo amino cíclico,

(h) un grupo arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ciano,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(iv) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino y

(v) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(i) un grupo aralquilo C7-12 opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(j) un grupo heterocíclico aromático,

(12) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

en donde

R^C es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6}, y

R^D y R^E son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} o

34

(c) un grupo cicloalquilo C3-6,

(13) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido y similares.

Aquí, los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo amino cíclico" del "grupo amino cíclico opcionalmente sustituido" incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo oxo,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo hidroxi,

(5) un grupo nitro,

(6) un grupo formilo,

(7) un grupo amino,

(8) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino,

(9) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilamino,

(10) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,

(11) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(12) un grupo aralquil C7-12-oxi,

(13) un grupo aril C_{6-12}-oxi,

(14) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(15) un grupo carboxi,

(16) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(17) un grupo aralquil C7-12-oxi-carbonilo,

(18) un grupo aril C_{6-12}-oxi-carbonilo,

(19) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo,

(20) un grupo cicloalquil C3-6-carbonilo,

(21) un grupo aralquil C7-12-carbonilo,

(22) un grupo aril C_{6-12}-carbonilo,

35

(23) un grupo carbamoílo,

(24) un grupo tiocarbamoílo,

(25) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})carbamoílo,

(26) un grupo mono- o di-(aralquil C7-12)carbamoílo,

(27) un grupo tiol,

(28) un grupo alquil C_{1-6}-tio,

(29) un grupo aralquil C7-12-tio,

(30) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(31) un grupo cicloalquil C3-6-sulfonilo,

(32) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo,

(33) un grupo aralquil C7-12-sulfonilo,

(34) un grupo ureído,

(35) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})ureído,

(36) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12})ureído,

(37) un grupo sulfamoílo,

(38) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino,

(39) un grupo sulfamoilamino,

(40) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})sulfamoilamino,

(41) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(b) un grupo carboxi y

(c) un grupo oxo

y similares. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, 1 a 3.

El "grupo amino opcionalmente sustituido" para R

es, con preferencia,

(1) un grupo amino,

(2) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, dimetilamino),

(3) un grupo mono- o di-aralquil C7-12-amino (con preferencia, bencilamino),

(4) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(5) un grupo mono- o di-(cicloalquil C3-6-sulfonil)amino (con preferencia, ciclopropilsulfonilamino),

(6) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino (con preferencia, fenilsulfonilamino),

(7) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-sulfonil)amino (con preferencia, piridilsulfonilamino (con preferencia, piridin-3-ilsulfonilamino)),

(8) $-NR^A-CO-R^B$

en donde

R^A es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^B es

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor),

(ii) un grupo hidroxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(iv) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1,2,4-triazol-1-il)) y

(v) un grupo heterocíclico (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(b) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(c) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo),

(d) un grupo amino,

(e) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, metilamino),

(f) un grupo amino cíclico (con preferencia, morfolino),

(g) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ciano,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

(iv) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(v) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(h) un grupo aralquilo C7-12 (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico

no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(i) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, oxazolilo (con preferencia, oxazol-5-ilo)),

(9) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

en donde

R^C es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^D y R^E son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) o

(c) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo) o

(10) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-imidazolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo).

En otra modalidad, el "grupo amino opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia,

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino) o

(2) un grupo sulfamoilamino.

El "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente

tiene el "grupo alquilo C_{1-6}" incluyen

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo carboxi,

(5) un grupo amino,

(6) un grupo carbamoílo,

(7) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})carbamoílo (el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o un grupo carboxi),

(8) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12})carbamoílo (el arilo C_{6-12} está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi),

(9) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo carbamoílo,

(iv) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(v) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino,

(vi) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo y

(vii) un grupo cíclico amino-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(10) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(11) un grupo alquil C_{1-6}-sulfoniloxi,

(12) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(13) un grupo aril C_{6-12}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

40

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6},

(v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(vi) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(vii) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)carbamoilo,

(viii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o un grupo tioxo y

(ix) un grupo cíclico amino-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(14) un grupo aralquil C7-12-oxi opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(15) un grupo heterocicliloxi aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo y

(iii) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(16) un grupo alquil C_{1-6}-tio,

(17) un grupo aril C_{6-12}-tio opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(18) un grupo alquil C_{1-6}-sulfinilo,

(19) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(20) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

41

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(21) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-sulfamoílo,

(22) un grupo heterociclilamino aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(23) $-NR^F-CO-R^G$

en donde

R^F es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o

(iii) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, y

R^G es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo cicloalquilo C3-6,

(5) un grupo cicloalquil C3-6-oxi,

(6) un grupo heterocicliloxi aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano y un

42

grupo carboxi,

(7) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino,

(8) un grupo N-(alquil C_{1-6}-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino,

(9) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-carbonil)amino,

(10) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-carbonil)amino,

(11) un grupo N-(heterociclilo aromático-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino,

(12) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino,

(13) un grupo alquil C_{1-6}-tio,

(14) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(15) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(16) un grupo aril C_{6-12}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo y un grupo carboxi,

(17) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo alquilo C_{1-6},

(18) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo oxo y

(19) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6},

(iii) un grupo cicloalquilo C3-6,

(iv) un grupo arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo carboxi,

(5) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(6) un grupo alcoxi C_{1-6},

(7) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(8) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino,

(9) un grupo arilo C_{6-12},

(10) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

(11) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(12) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(v) un grupo aralquilo C7-12 opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vi) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C_{1-6},

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino y

(3) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vii) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(viii) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(ix) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo o

(x) un grupo cíclico amino-carbonilo,

(24) $-NR^H-SO_2-R^I$

en donde

R^H es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} o

(iii) un grupo aralquilo C7-12 opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} y

R^I es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} y

(3) un grupo amino cíclico,

(ii) un grupo arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(iii) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(25) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

en donde

R^J es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

R^K y R^L son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C_{1-6} o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6},

(26) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

en donde

R^M es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6}, y

R^N y R^O son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6},

(27) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi y un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6},

(iv) un grupo cicloalquilo C3-6 y

(v) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(28) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo carbamoílo,

(v) un grupo alquilo C_{1-6},

(vi) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(vii) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(viii) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

(ix) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(x) un grupo oxo,

(29) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo oxo

y similares. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, 1 a 3.

El "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo carboxi,

(5) un grupo amino,

(6) un grupo carbamoílo,

(7) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})carbamoílo (con

preferencia, isopropilcarbamoil) (el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi),

(8) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12})carbamoílo (con preferencia, fenilcarbamoílo) (el arilo C_{6-12} está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi),

(9) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo carbamoílo,

(iv) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(v) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino),

(vi) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo) y

(vii) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, azetidin-1-ilcarbonilo, 1,1-dióxido-tiomorfolinocarbonilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(10) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi),

(11) un grupo alquil C_{1-6}-sulfoniloxi (con preferencia, metilsulfoniloxi),

(12) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(vi) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(vii) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)carbamoílo (con preferencia, metilsulfonilcarbamoílo),

(viii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o un grupo tioxo y

(ix) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, azetidin-1-ilcarbonilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(13) un grupo aralquil C7-12-oxi (con preferencia, benciloxi) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(14) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-2-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo) y

(iii) un grupo heterocíclico no aromático (con

preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(15) un grupo alquil C_{1-6}-tio (con preferencia, metiltio),

(16) un grupo aril C_{6-12}-tio (con preferencia, feniltio) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(17) un grupo alquil C_{1-6}-sulfinilo (con preferencia, metilsulfinilo),

(18) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(19) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo (con preferencia, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(20) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-sulfamoílo (con preferencia, isopropilsulfamoílo),

(21) un grupo heterociclilamino aromático (con preferencia, piridilamino (con preferencia, piridin-2-ilamino), pirimidinilamino (con preferencia, pirimidin-2-ilamino), benzooxazolilamino (con preferencia, benzooxazol-2-ilamino)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-

dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(22) $-NR^F-CO-R^G$

en donde

R^F es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

R^G es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(5) un grupo cicloalquil C3-6-oxi (con preferencia, ciclopropiloxi),

(6) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-2-iloxi), pirimidiniloxi (con preferencia, pirimidin-2-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo carboxi,

(7) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, metilamino, dimetilamino),

(8) un grupo N-(alquil C_{1-6}-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino (con preferencia, N-acetil-N-metilamino),

(9) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-carbonil)amino (con preferencia, benzoilamino),

(10) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-carbonil)amino (con preferencia, piridilcarbonilamino (con preferencia, piridin-2-ilcarbonilamino)),

(11) un grupo N-(heterociclilo aromático-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino (con preferencia, N-(piridilcarbonil)-N-metilamino (con preferencia, N-(piridin-2-ilcarbonil)-N-metilamino)),

(12) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino (con preferencia, fenilsulfonilamino),

(13) un grupo alquil C_{1-6}-tio (con preferencia, metiltio),

(14) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(15) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi),

(16) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y un grupo carboxi,

(17) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo), pirazolilo (con preferencia, pirazol-1-ilo), isoxazolilo (con

preferencia, isoxazol-5-ilo), triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(18) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-imidazolidinilo, morfolino, 8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y un grupo oxo y

(19) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro) y un grupo oxo,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, isopropoxi),

(iii) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(iv) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo carboxi,

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(6) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi),

(7) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(8) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino),

(9) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) y

(10) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, oxadiazolilo (con preferencia, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(11) un grupo amino ciclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(12) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(v) un grupo aralquilo C7-12 (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vi) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo,

piridin-3-ilo), tiazolilo (con preferencia, tiazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vii) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolino) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(viii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-3-ilo), tetrahidrofurilo (con preferencia, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidropiranilo (con preferencia, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo), dioxanilo (con preferencia, 1,4-dioxan-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(ix) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, etilcarbonilo) o

(x) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, pirrolidin-1-ilcarbonilo),

(23) $-NR^H-SO_2-R^I$

en donde

R^H es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) o

(iii) un grupo aralquilo C^{7-12} (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi), y

R^I es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) y

(3) un grupo amino cíclico (con preferencia, morfolino),

(ii) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(iii) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), furilo (con preferencia, furan-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(24) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

en donde

R^J es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

R^K y R^L son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(25) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

en donde

R^M es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^N y R^O son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(26) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, pirazolilo (con preferencia, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo), oxadiazolilo (con preferencia, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiazolilo (con preferencia, tiazol-2-ilo,

tiazol-4-ilo), triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo), indazolilo (con preferencia, 1H-indazol-1-ilo), bencimidazolilo (con preferencia, 1H-bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), un grupo hidroxi y un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, etoxi, ter-butoxi) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(iv) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo) y

(v) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(27) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-imidazolidinilo, 1-dihidropiridazinilo (con preferencia, 2,3-dihidropiridazin-2-ilo), 1-hexahidropirimidinilo, 2-dihidroisoindolilo (con preferencia, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), 3-dihidroquinazolinilo (con preferencia, 3,4-dihidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidroquinazolinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-3-ilo), 3-tetrahidropteridinilo (con preferencia, 1,2,3,4-

tetrahidropteridin-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ciano,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

(v) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(vi) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(vii) un grupo oxo o

(28) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, 1-dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo carbamoílo,

(v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(vi) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo))

opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(vii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), dihidrotriazolilo (con preferencia, 4,5-dihidrotriazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(viii) un grupo oxo.

En otra modalidad, el "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo hidroxilo,

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilo),

(3) un grupo sulfamoilamino,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino (con preferencia, (2-metoxiacetil)amino, (2-etoxiacetil)amino, (2-isopropoxiacetil)amino),

(5) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(6) un 2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

Aquí, el "grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino" implica un grupo alquil C_{1-6}-carbonilamino sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}.

El "grupo alcoxi C_{1-6}" del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, metoxi

o etoxi.

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo alcoxi C_{1-6}" incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

En otra modalidad, la cantidad de sustituyentes que opcionalmente tiene el "grupo alcoxi C_{1-6}" es, con preferencia, de 1 ó 2.

El "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo alcoxi C_{1-6}, con mayor preferencia, metoxi o etoxi.

El "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo" del "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, acetilo.

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo" incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, 1.

En otra modalidad, la cantidad de sustituyentes que opcionalmente tiene el "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo" es, con preferencia, de 1 ó 2.

El "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, con mayor preferencia, acetilo.

El "grupo carbamoílo opcionalmente sustituido" para

R es

$-CO-NR^PR^Q$

en donde

R^P y R^Q son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo y

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un grupo arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(e) un grupo aralquilo C7-12,

(f) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo o

(g) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno

y similares.

El "grupo carbamoílo opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, $-CO-NR^PR^Q$

en donde

R^P y R^Q son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2, con mayor preferencia, 1) sustituyentes

seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo) y

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo) o

(f) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo (con preferencia, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor).

El "grupo aril C_{6-12}-oxi" del "grupo aril C_{6-12}-oxi opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, fenoxi.

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo aril C_{6-12}-oxi" incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

El "grupo aril C_{6-12}-oxi opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo aril C_{6-12}-oxi (con

preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

El "grupo heterocicliloxi aromático" del "grupo heterocicliloxi aromático opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi).

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo heterocicliloxi aromático" incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

El "grupo heterocicliloxi aromático opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo ciano,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(d) un grupo carbamoílo,

(e) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo (con preferencia, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo)

(el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi),

(f) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) y

(g) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), dihidrotriazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

El "grupo heterocíclico aromático" del "grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, tiazolilo (con preferencia, tiazol-2-ilo).

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo heterociclico aromático" incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

El "grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, tiazolilo (con preferencia, tiazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi.

El "grupo heterocíclico no aromático" del "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo).

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo heterociclico no aromático" incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

El "grupo heterociclico no aromático opcionalmente sustituido" para R es, con preferencia, un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)), y

(b) un grupo oxo.

R es, con preferencia,

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo carboxi,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

(5) un grupo amino,

(6) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, dimetilamino),

(7) un grupo mono- o di-aralquil C7-12-amino (con preferencia, bencilamino),

(8) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino

(con preferencia, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(9) un grupo mono- o di-(cicloalquil C3-6-sulfonil)amino (con preferencia, ciclopropilsulfonilamino),

(10) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino (con preferencia, fenilsulfonilamino),

(11) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-sulfonil)amino (con preferencia, piridilsulfonilamino (con preferencia, piridin-3-ilsulfonilamino)),

(12) $-NR^A-CO-R^B$

en donde

R^A es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^B es

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor),

(ii) un grupo hidroxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(iv) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1,2,4-triazol-1-il)) y

(v) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(b) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(c) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo),

(d) un grupo amino,

(e) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, metilamino),

(f) un grupo amino cíclico (con preferencia, morfolino),

(g) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ciano,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

(iv) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(v) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(h) un grupo aralquilo C7-12 (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(i) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, oxazolilo (con preferencia, oxazol-5-ilo)),

(13) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

en donde

R^C es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^D y R^E son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) o

(c) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo) o

(14) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo amino cíclico (con preferencia, imidazolidinilo (con preferencia, imidazolidin-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 oxo grupos y

(b) un grupo oxo,

(15) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo carboxi,

(e) un grupo amino,

(f) un grupo carbamoílo,

(g) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})carbamoílo (con preferencia, isopropilcarbamoílo)(el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi),

(h) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12})carbamoílo (con preferencia, fenilcarbamoil) (el arilo C_{6-12} está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi),

(i) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo carbamoílo,

(iv) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(v) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino),

(vi) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo) y

(vii) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, azetidin-1-ilcarbonilo, 1,1-dióxido-tiomorfolinocarbonilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(j) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi),

(k) un grupo alquil C_{1-6}-sulfoniloxi (con preferencia, metilsulfoniloxi),

(l) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(vi) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(vii) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)carbamoílo (con preferencia, metilsulfonilcarbamoílo),

(viii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o un grupo tioxo y

(ix) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, azetidin-1-ilcarbonilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(m) un grupo aralquil C^{7-12}-oxi (con preferencia, benciloxi) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(n) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-2-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo) y

(iii) un grupo heterociclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-5-

ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(o) un grupo alquil C_{1-6}-tio (con preferencia, metiltio),

(p) un grupo aril C_{6-12}-tio (con preferencia, feniltio) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(q) un grupo alquil C_{1-6}-sulfinilo (con preferencia, metilsulfinilo),

(r) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(s) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo (con preferencia, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(t) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-sulfamoílo (con preferencia, isopropilsulfamoílo),

(u) un grupo heterociclilamino aromático (con preferencia, piridilamino (con preferencia, piridin-2-ilamino), pirimidinilamino (con preferencia, pirimidin-2-ilamino), benzooxazolilamino (con preferencia, benzooxazol-2-ilamino)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(v) $-NR^F-CO-R^G$

en donde

R^F es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

R^G es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(5) un grupo cicloalquil C^{3-6}-oxi (con preferencia, ciclopropiloxi),

(6) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-2-iloxi), pirimidiniloxi (con preferencia, pirimidin-2-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo carboxi,

(7) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, metilamino, dimetilamino),

(8) un grupo N-(alquil C_{1-6}-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino (con preferencia, N-acetil-N-metilamino),

(9) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-carbonil)amino (con preferencia, benzoilamino),

(10) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-carbonil)amino (con preferencia, piridilcarbonilamino (con preferencia, piridin-2-ilcarbonilamino)),

(11) un grupo N-(heterociclilo aromático-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino (con preferencia, N-(piridilcarbonil)-N-metilamino (con preferencia, N-(piridin-2-ilcarbonil)-N-metilamino)),

(12) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino (con preferencia, fenilsulfonilamino),

(13) un grupo alquil C_{1-6}-tio (con preferencia, metiltio),

(14) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(15) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi),

(16) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y un grupo carboxi,

(17) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo), pirazolilo (con preferencia, pirazol-1-ilo), isoxazolilo (con preferencia, isoxazol-5-ilo), triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (con preferencia,

tetrazol-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(18) un grupo amino ciclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-imidazolidinilo, morfolino, 8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y un grupo oxo y

(19) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1-dihidropiridilo (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro) y un grupo oxo,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, isopropoxi),

(iii) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(iv) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo carboxi,

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con un grupo

heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(6) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi),

(7) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(8) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino),

(9) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) y

(10) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, oxadiazolilo (con preferencia, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(11) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(12) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(v) un grupo aralquilo C^{7-12} (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vi) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), tiazolilo (con preferencia, tiazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1)

sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vii) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolino) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(viii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-3-ilo), tetrahidrofurilo (con preferencia, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidropiranilo (con preferencia, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo), dioxanilo (con preferencia, 1,4-dioxan-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(ix) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, etilcarbonilo) o

(x) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, pirrolidin-1-ilcarbonilo),

(w) $-NR^H-SO_2-R^I$

en donde

R^H es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) o

(iii) un grupo aralquilo C^{7-12} (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}

(con preferencia, metoxi), y

R^I es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) y

(3) un grupo amino cíclico (con preferencia, morfolino),

(ii) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(iii) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), furilo (con preferencia, furan-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(x) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

en donde

R^J es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

R^K y R^L son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(y) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

en donde

R^M es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

R^N y R^O son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(z) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, pirazolilo (con preferencia, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo), oxadiazolilo (con preferencia, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiazolilo (con preferencia, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo), triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo), indazolilo (con preferencia,

1H-indazol-1-ilo), bencimidazolilo (con preferencia, 1H-bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), un grupo hidroxi y un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, etoxi, ter-butoxi) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(iv) un grupo cicloalquilo C^{3-6} (con preferencia, ciclopropilo) y

(v) un grupo heterociclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(aa) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-imidazolidinilo, 1-dihidropiridazinilo (con preferencia, 2,3-dihidropiridazin-2-ilo), 1-hexahidropirimidinilo, 2-dihidroisoindolilo (con preferencia, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), 3-dihidroquinazolinilo (con preferencia, 3,4-dihidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidroquinazolinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-3-ilo), 3-tetrahidropteridinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidropteridin-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ciano,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

(v) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(vi) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

y

(vii) un grupo oxo y

(bb) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1-dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo carbamoílo,

(v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(vi) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo))

opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(vii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), dihidrotriazolilo (con preferencia, 4,5-dihidrotriazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(16) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi),

(17) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo),

(18) $-CO-NR^PR^Q$

en donde

R^P y R^Q son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo) y

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo) o

(f) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo (con preferencia, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con

preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(19) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(20) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo ciano,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(d) un grupo carbamoílo,

(e) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo (con preferencia, metilcarbamoílo, etilcarbamoilo)

(el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi),

(f) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) y

(g) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), dihidrotriazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(21) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, tiazolilo (con preferencia, tiazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o

(22) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con

(a) un grupo heterociclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y

(b) un grupo oxo.

En otra modalidad, R es, con preferencia,

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilo),

(2) un grupo sulfamoilamino,

(3) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilo),

(c) un grupo sulfamoilamino,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino

(con preferencia, (2-metoxiacetil)amino, (2-etoxiacetil)amino, (2-isopropoxiacetil)amino),

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

En otra modalidad, R es, con preferencia, R'.

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R' incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo nitro,

(5) un grupo formilo,

(6) un grupo amino,

(7) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etilmetilamino, etc.),

(8) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, etc.),

(9) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, ter-butoxicarbonilamino, etc.),

(10) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi,

ter-butoxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),

(11) un grupo aralquil C7-12-oxi (por ejemplo, benciloxi etc.),

(12) un grupo aril C_{6-12}-oxi (por ejemplo, fenoxi, etc.),

(13) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, etc.),

(14) un grupo carboxi,

(15) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.),

(16) un grupo aralquil C7-12-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.),

(17) un grupo aril C_{6-12}-oxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, etc.),

(18) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, 2,2-dimetilpropilcarbonilo, etc.),

(19) un grupo cicloalquil C^{3-6}-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo),

(20) un grupo aralquil C^{7-12}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.),

(21) un grupo aril C_{6-12}-carbonilo (por ejemplo, benzoílo, etc.),

(22) un grupo carbamoílo,

(23) un grupo tiocarbamoílo,

(24) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})carbamoílo

(por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoílo, propilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoílo, etc.),

(25) un grupo mono- o di-(aralquil C^{7-12})carbamoílo (por ejemplo, bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoílo, etc.),

(26) un grupo tiol,

(27) un grupo alquil C_{1-6}-tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, etc.),

(28) un grupo aralquil C^{7-12}-tio (por ejemplo, benciltio etc.),

(29) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.),

(30) un grupo cicloalquil C^{3-6}-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, etc.),

(31) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.),

(32) un grupo aralquil C^{7-12}-sulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo, etc.),

(33) un grupo ureído,

(34) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})ureído (por ejemplo, metilureído, etilureído, propilureído, etc.),

(35) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12})ureído (por ejemplo, fenilureido, 1-naftilureído, 2-naftilureído, etc.),

(36) un grupo sulfamoílo,

(37) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.),

(38) un grupo sulfamoilamino,

(39) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})sulfamoilamino

(por ejemplo, metilsulfamoilamino, etilsulfamoilamino, dimetilsulfamoilamino)

(40) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (a) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con grupo oxo, (b) un grupo carboxi y (c) un grupo oxo

y similares. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

Los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo alcoxi C_{1-6}" del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R' incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

Los ejemplos del "grupo carboxi opcionalmente sustituido" para R' incluyen

(1) un grupo carboxi,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.),

(3) un grupo aril C_{6-12}-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, etc.),

(4) un grupo aralquil C^{7-12}-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 2-feniletiloxicarbonilo, etc.)

y similares.

Los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" para R' incluyen

(1) un grupo amino,

(2) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etilmetilamino, etc.),

(3) un grupo cicloalquil C^{3-6}-amino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino),

(4) un grupo aril C_{6-12}-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.),

(5) un grupo aralquil C^{7-12}-amino (por ejemplo, bencilamino, 2-feniletilamino, 1-feniletilamino, etc.)

(6) un grupo hidrazino,

(7) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etc.),

(8) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (por ejemplo, acetilamino, etc.),

(9) un grupo mono- o di-(alcoxi C_{1-6}-carbonil)amino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, ter-butoxicarbonilamino, etc.),

(10) un grupo sulfamoilamino,

(11) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido y similares.

Aquí, los ejemplos del sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo amino cíclico" del "grupo amino cíclico opcionalmente sustituido" incluyen sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo oxo y

(b) el sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" antes mencionado para R'. La cantidad de sustituyentes es de 1 a 4, con preferencia, 1 a 3.

Los ejemplos del "grupo carbamoílo opcionalmente sustituido" para R' incluyen

(1) un grupo carbamoílo,

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})carbamoílo (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, propilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, dipropilcarbamoilo, etc.),

(3) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12})carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo, naftilcarbamoílo, difenilcarbamoílo, dinaftilcarbamoilo, etc.),

(4) un grupo mono- o di-(aralquil C7-12)carbamoílo (por ejemplo, bencilcarbamoílo, dibencilcarbamoilo, etc.)

y similares.

Los ejemplos preferidos del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R' incluyen un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) $-S-R^{1a}$,

(e) $-SO_2-R^{1a}$,

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(g) $-NH-CO-R^{1a}$,

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$ y

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} y R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

En otra modalidad, los ejemplos preferibles del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R' incluyen un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) $-S-R^{1a}$,

(e) $-SO_2-R^{1a}$,

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(g) $-NH-CO-R^{1a}$,

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$,

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde

R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi), y

R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y

(k) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con

un grupo oxo,

(ii) un grupo carboxi y

(iii) un grupo oxo.

Se prefieren más

un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) $-SO_2-R^{1a}$,

(d) $-NH-CO-R^{1a}$,

(e) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(f) $-NH-SO_2-R^{1a}$,

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde

R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi), y

R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y

(h) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(ii) un grupo carboxi y

(iii) un grupo oxo.

En otra modalidad, los ejemplos preferibles del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R' incluyen un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo hidroxilo,

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilo),

(3) un grupo sulfamoilamino,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino (con preferencia, (2-metoxiacetil)amino, (2-etoxiacetil)amino, (2-isopropoxiacetil)amino),

(5) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(6) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

Los ejemplos preferidos del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R' incluyen un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi).

Los ejemplos preferidos del "grupo carboxi opcionalmente sustituido" para R' incluyen

(1) un grupo carboxi,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.)

y similares.

Los ejemplos preferidos del "grupo amino

opcionalmente sustituido" para R' incluyen

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(2) un grupo sulfamoilamino y similares.

Los ejemplos preferibles de R' incluyen

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} o

(4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) $-S-R^{1a}$,

(e) $-SO_2-R^{1a}$,

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(g) $-NH-CO-R^{1a}$,

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$ y

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} y R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

En otra modalidad, los ejemplos preferibles de R' incluyen

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(3) un grupo sulfamoilamino,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi,

etoxi) o

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) $-S-R^{1a}$,

(e) $-SO_2-R^{1a}$,

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(g) $-NH-CO-R^{1a}$,

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$,

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde

R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi), y

R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y

(k) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con

un grupo oxo,

(ii) un grupo carboxi y

(iii) un grupo oxo.

Se prefieren más

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(3) un grupo sulfamoilamino,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) o

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) $-SO_2-R^{1a}$,

(d) $-NH-CO-R^{1a}$,

(e) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(f) $-NH-SO_2-R^{1a}$,

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde

R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi), y

R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y

(h) un grupo heterociclico no aromático (con

preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(ii) un grupo carboxi y

(iii) un grupo oxo.

En otra modalidad, los ejemplos preferibles de R' incluyen

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(2) un grupo sulfamoilamino,

(3) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilo),

(c) un grupo sulfamoilamino,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino (con preferencia, (2-metoxiacetil)amino, (2-etoxiacetil)amino, (2-isopropoxiacetil)amino),

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

Los ejemplos preferibles de un compuesto

representado por la fórmula (I) o una de sus sales (de ahora en más mencionado como compuesto (I)) incluyen el siguiente compuestos.

[compuesto (I)-1]

El compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido [con preferencia, un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo)],

R es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo carboxi,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

(5) un grupo amino,

(6) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, dimetilamino),

(7) un grupo mono- o di-aralquil C^{7-12}-amino (con preferencia, bencilamino),

(8) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(9) un grupo mono- o di-(cicloalquil C3-6-sulfonil)amino (con preferencia, ciclopropilsulfonilamino),

(10) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino (con preferencia, fenilsulfonilamino),

(11) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-sulfonil)amino (con preferencia, piridilsulfonilamino (con preferencia, piridin-3-ilsulfonilamino)),

(12) $-NR^A-CO-R^B$

en donde

R^A es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^B es

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(ii) un grupo hidroxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(iv) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1,2,4-triazol-1-il)) y

(v) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(b) un grupo cicloalquilo C^{3-6} (con preferencia, ciclopropilo),

(c) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo),

(d) un grupo amino,

(e) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, metilamino),

(f) un grupo amino cíclico (con preferencia,

morfolino),

(g) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ciano,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

(iv) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(v) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(h) un grupo aralquilo C^{7-12} (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(i) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, oxazolilo (con preferencia, oxazol-5-ilo)),

(13) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

en donde

R^C es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^D y R^E son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo,

etilo) o

(c) un grupo cicloalquilo C^{3-6} (con preferencia, ciclopropilo),

(14) un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido (con preferencia, un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-imidazolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(b) un grupo oxo,

(15) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo carboxi,

(e) un grupo amino,

(f) un grupo carbamoílo,

(g) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6})carbamoílo (con preferencia, isopropilcarbamoílo) (el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi),

(h) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12})carbamoílo (con preferencia, fenilcarbamoílo) (el arilo C_{6-12} está opcionalmente sustituido con un grupo carboxi),

(i) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi,

etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo carbamoílo,

(iv) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(v) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino),

(vi) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo) y

(vii) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, azetidin-1-ilcarbonilo, 1,1-dióxido-tiomorfolinocarbonilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(j) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi),

(k) un grupo alquil C_{1-6}-sulfoniloxi (con preferencia, metilsulfoniloxi),

(l) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(vi) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con

preferencia, metilsulfonilo),

(vii) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)carbamoílo (con preferencia, metilsulfonilcarbamoílo),

(viii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o un grupo tioxo y

(ix) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, azetidin-1-ilcarbonilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

(m) un grupo aralquil C7-12-oxi (con preferencia, benciloxi) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(n) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, pirídin-2-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo) y

(iii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(o) un grupo alquil C_{1-6}-tio (con preferencia, metiltio),

(p) un grupo aril C_{6-12}-tio (con preferencia,

feniltio) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(q) un grupo alquil C_{1-6}-sulfinilo (con preferencia, metilsulfinilo),

(r) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(s) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo (con preferencia, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(t) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-sulfamoílo (con preferencia, isopropilsulfamoílo),

(u) un grupo heterociclilamino aromático (con preferencia, piridilamino (con preferencia, piridin-2-ilamino), pirimidinilamino (con preferencia, pirimidin-2-ilamino), benzooxazolilamino (con preferencia, benzooxazol-2-ilamino)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(v) $-NR^F-CO-R^G$

en donde

R^F es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

R^G es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(5) un grupo cicloalquil C3-6-oxi (con preferencia, ciclopropiloxi),

(6) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-2-iloxi), pirimidiniloxi (con preferencia, pirimidin-2-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo carboxi,

(7) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-amino (con preferencia, metilamino, dimetilamino),

(8) un grupo N-(alquil C_{1-6}-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino (con preferencia, N-acetil-N-metilamino),

(9) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-carbonil)amino (con preferencia, benzoilamino),

(10) un grupo mono- o di-(heterociclilo aromático-carbonil)amino (con preferencia, piridilcarbonilamino (con preferencia, piridin-2-ilcarbonilamino)),

(11) un grupo N-(heterociclilo aromático-carbonil)-N-(alquil C_{1-6})amino (con preferencia, N-(piridilcarbonil)-N-metilamino (con preferencia, N-(piridin-2-ilcarbonil)-N-metilamino)),

(12) un grupo mono- o di-(aril C_{6-12}-sulfonil)amino (con preferencia, fenilsulfonilamino),

(13) un grupo alquil C_{1-6}-tio (con preferencia, metiltio),

(14) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(15) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi),

(16) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y un grupo carboxi,

(17) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo), pirazolilo (con preferencia, pirazol-1-ilo), isoxazolilo (con preferencia, isoxazol-5-ilo), triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(18) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-

pirrolidinilo, piperidino, 1-imidazolidinilo, morfolino, 8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y un grupo oxo y

(19) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro) y un grupo oxo,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, isopropoxi),

(iii) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo),

(iv) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo hidroxi,

(4) un grupo carboxi,

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(6) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi,

etoxi),

(7) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo),

(8) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino),

(9) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo),

(10) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, oxadiazolilo (con preferencia, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(11) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo oxo y

(12) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(v) un grupo aralquilo C7-12 (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vi) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), tiazolilo (con preferencia, tiazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-sulfonil)amino (con preferencia, metilsulfonilamino) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(vii) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dióxido-tiomorfolino) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(viii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-3-ilo), tetrahidrofurilo (con preferencia, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidropiranilo (con preferencia, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo), dioxanilo (con preferencia, 1,4-dioxan-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(ix) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, etilcarbonilo) o

(x) un grupo cíclico amino-carbonilo (con preferencia, pirrolidin-1-ilcarbonilo),

(w) $-NR^H-SO_2-R^I$

en donde

R^H es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) o

(iii) un grupo aralquilo C7-12 (con preferencia, bencilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi), y

R^I es

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) y

(3) un grupo amino cíclico (con preferencia, morfolino),

(ii) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo o

(iii) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, piridilo (con preferencia, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), furilo (con preferencia, furan-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo carboxi y

(2) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(x) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

en donde

R^J es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

R^K y R^L son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(i) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

en donde R^M es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

R^N y R^O son cada uno, de modo independiente,

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) o

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(z) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, pirazolilo (con preferencia, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo), oxadiazolilo (con preferencia, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiazolilo (con preferencia, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo), triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo), indazolilo (con preferencia, 1H-indazol-1-ilo), bencimidazolilo (con preferencia, 1H-bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo carboxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), un grupo hidroxi y un grupo carboxi,

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, etoxi, ter-butoxi) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(iv) un grupo cicloalquilo C3-6 (con preferencia, ciclopropilo) y

(v) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(aa) un grupo amino cíclico (con preferencia, 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-imidazolidinilo, 1-dihidropiridazinilo (con preferencia, 2,3-dihidropiridazin-2-ilo), 1-hexahidropirimidinilo, 2-dihidroisoindolilo (con preferencia, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), 3-dihidroquinazolinilo (con preferencia, 3,4-dihidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidroquinazolinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-ilo), 3-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-3-ilo), 3-tetrahidropteridinilo (con preferencia, 1,2,3,4-tetrahidropteridin-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ciano,

(ii) un grupo carboxi,

(iii) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con

preferencia, etoxicarbonilo),

(v) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(vi) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

y

(vii) un grupo oxo y

(bb) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1-dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo carboxi,

(iv) un grupo carbamoílo,

(v) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(vi) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

(vii) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-

ilo), dihidrotriazolilo (con preferencia, 4,5-dihidrotriazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(16) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi),

(17) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo),

(18) $-CO-NR^PR^Q$

en donde

R^P y R^Q son cada uno, de modo independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi,

(ii) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo) y

(iii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) un grupo arilo C_{6-12} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (con preferencia, metilsulfonilo) o

(f) un grupo aril C_{6-12}-sulfonilo (con preferencia, fenilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, átomo de flúor) y

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(19) un grupo aril C_{6-12}-oxi (con preferencia, fenoxi) opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(20) un grupo heterocicliloxi aromático (con preferencia, piridiloxi (con preferencia, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo ciano,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, metoxicarbonilo),

(d) un grupo carbamoílo,

(e) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo (con preferencia, metilcarbamoilo, etilcarbamoílo)

(el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi),

(f) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, triazolilo (con preferencia, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (con preferencia, tetrazol-5-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) y

(g) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), dihidrotriazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(21) un grupo heterocíclico aromático (con preferencia, tiazolilo (con preferencia, tiazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o

(22) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y

(b) un grupo oxo, y

los anillos B^1 - B^6 están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) además del anillo A y R.

[compuesto (I)-1']

Compuesto (I), en donde los anillos B^1 - B^6 están libres de un sustituyente distinto del anillo A y R.

[compuesto (I)-1'']

Compuesto (I), en donde los anillos B^1 - B^6 están sustituidos con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) además del anillo A y R.

[compuesto (I)-2]

Compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido.

[compuesto (I)-3]

Compuesto (I)-2, en donde

R es

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(2) un grupo sulfamoilamino o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(c) un grupo sulfamoilamino,

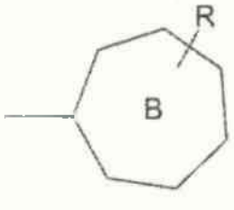
(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

[compuesto (I)-4]

Compuesto (I)-2 o (I)-3 en donde el grupo representado por



es

o

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

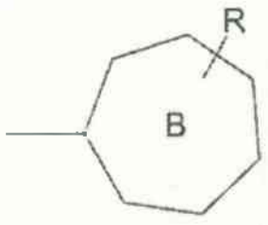
[compuesto (I)-5]

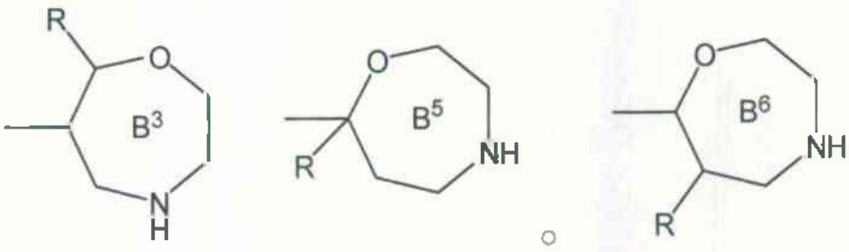
Compuesto (I), en donde

el anillo A es un anillo benceno sustituido con 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro,

el grupo representado por

es





en donde

R es

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(2) un grupo sulfamoilamino o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(c) un grupo sulfamoilamino,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo,

y los otros símbolos son como se definen arriba.

En otra modalidad, compuesto (I) es, con preferencia, un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales (de ahora en más, mencionado como compuesto (I')).

Los ejemplos preferibles de compuesto (I') son los siguientes compuestos.

[compuesto (I')-1]

Compuesto (I') en donde

el anillo A es un anillo benceno sustituido con dos átomos de halógeno,

R' es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} o

(4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) $-S-R^{1a}$,

(e) $-SO_2-R^{1a}$,

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(g) $-NH-CO-R^{1a}$,

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$ y

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} y R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, y

los anillos B^1 - B^6 están libres de un sustituyente distinto del anillo A y R'.

[compuesto (I')-1']

Compuesto (I') en donde

el anillo A es un anillo benceno sustituido con dos átomos de halógeno,

R' es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} o

(4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) $-S-R^{1a}$,

(e) $-SO_2-R^{1a}$,

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(g) $-NH-CO-R^{1a}$,

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$ y

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} y R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, y

los anillos B^1 - B^6 están sustituidos con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) además del anillo A y R'.

[compuesto (I')-2]

Compuesto (I') en donde

el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido [con preferencia, un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro)],

R' es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino

(con preferencia, acetilamino),

(3) un grupo sulfamoilamino,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) o

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) $-SO_2-R^{1a}$,

(d) $-NH-CO-R^{1a}$,

(e) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(f) $-NH-SO_2-R^{1a}$,

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde

R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi), y

R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y

(h) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con

(12)

un grupo oxo,

(ii) un grupo carboxi y

(iii) un grupo oxo, y

los anillos B^1 - B^6 están libres de un sustituyente distinto del anillo A y R'.

[compuesto (I')-2']

Compuesto (I') en donde

el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido [con preferencia, un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor, un átomo de cloro)],

R' es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (con preferencia, acetilamino),

(3) un grupo sulfamoilamino,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) o

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) $-SO_2-R^{1a}$,

(d) $-NH-CO-R^{1a}$,

(e) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$,

(f) $-NH-SO_2-R^{1a}$,

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

en donde

R^{1a} es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, isopropoxi), y

R^{1b} y R^{1c} son cada uno, de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y

(h) un grupo heterociclico no aromático (con preferencia, dihidropiridilo (con preferencia, 1,2-dihidropiridin-1-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo heterocíclico no aromático (con preferencia, dihidrooxadiazolilo (con preferencia, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

(ii) un grupo carboxi y

(iii) un grupo oxo, y

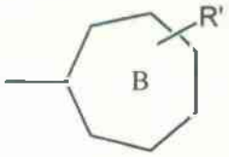
los anillos B^1 - B^6 están sustituidos con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi) además del anillo A y R'.

[compuesto (I')-3]

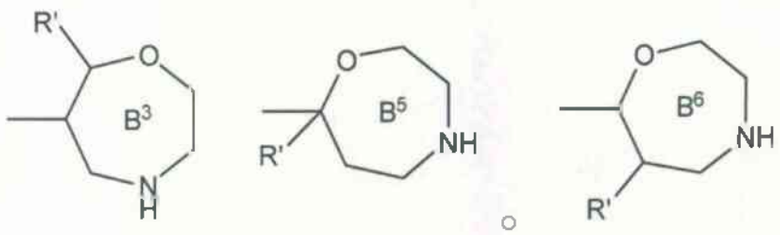
Compuesto (I') en donde

el anillo A es un anillo benceno sustituido con 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro,

el grupo representado por



es



en donde

R' es

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(2) un grupo sulfamoilamino o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(c) un grupo sulfamoilamino,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, y

otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

Cuando el compuesto (I) es una sal, los ejemplos de la sal incluyen sal con base inorgánica, sal de amonio, sal con base orgánica, sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico, sal con aminoácido básico o ácido, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, y similares; sal de aluminio, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con bases

orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

De estas sales, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos preferibles de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhidrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares. Cuando

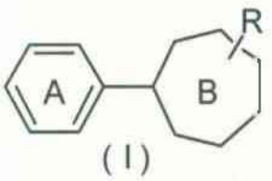
el compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos preferibles de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, salt etc.), y similares, sal de amonio, y similares.

El compuesto (I) comprende solvatos (por ejemplo, hidrato) y no solvatos. Además, el compuesto (I) puede estar rotulado con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I, y similares), y otros. Por otra parte, un convertidor de deuterio, en donde ^{1}H se convierte en $^{2}H(D)$, también está comprendido en el compuesto (I).

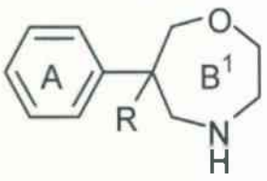
Cuando el compuesto (I) de la presente invención tiene un centro asimétrico, pueden estar presentes isómeros tales como enantiómero, diastereómero, y similares. Estos isómeros y una de sus mezclas están todas comprendidos en el alcance de la presente invención. Cuando un isómero debido a la conformación o tautomerismo están presentes, tal isómero y su mezcla también están comprendidos en el compuesto (I) de la presente invención.

A continuación, se explica la preparación del compuesto (I).

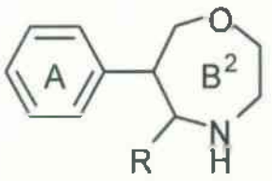
El compuesto (I) se constituye con los siguientes compuestos (Ia)-(If) en base a las posiciones del anillo A y sustituyente R. De ahora en más, la preparación de los compuestos (Ia)-(If) se explica a continuación. El compuesto usado para preparar los compuestos (Ia)-(If) puede estar en forma de una sal y los ejemplos de la sal incluyen aquellos similares a las sales de compuesto (I).



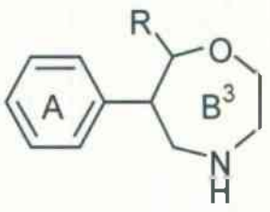
(I)



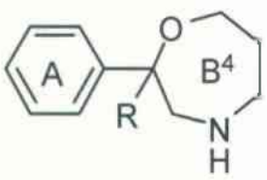
(Ia)



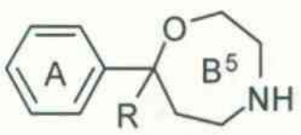
(Ib)



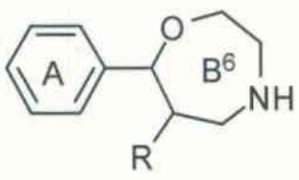
(Ic)



(Id)



(Ie)



(If)

[Preparación del compuesto (Ia)]

(IIa) (Ia)

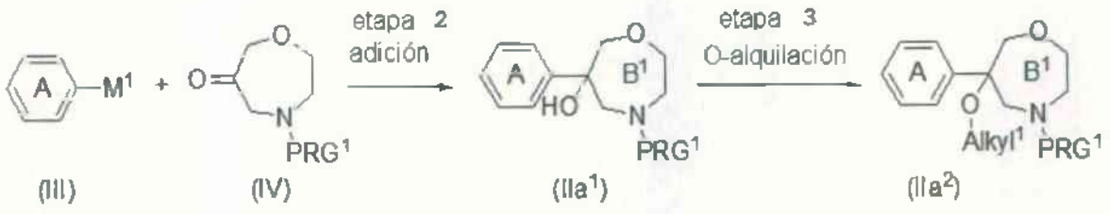
en donde PRG^1 es un grupo protector y otros símbolos son cada uno tal como se definieron con anterioridad.

En la etapa 1, el compuesto (Ia) se puede preparar, por ejemplo, desprotegiendo el compuesto (IIa). Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^1 incluyen aquellos descritos en Greene's protective groups in organic synthesis 4ª edition (Wiley-publicación internacional). Se prefieren grupos protectores de carbamato tales como grupo ter-butoxicarbonilo (Boc), grupo benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), y similares; grupos

protectores de amina tales como grupo acetilo (Ac), grupo trifluoroacetilo, y similares; y grupos protectores de alquilo tales como grupo bencilo (Bzl), grupo metilo, y similares. La desprotección de la etapa 1 se lleva a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición antes mencionado. Por ejemplo, un tratamiento con un ácido tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y similares, y otros se emplean, con preferencia, para un grupo ter-butoxicarbonilo y una reducción catalítica usando un catalizador metálico tales como paladio, y similares o un método que usa un cloroformiato de alquilo, y similares se emplea, con preferencia, para un grupo bencilo. Cuando el grupo protector es un grupo ter-butoxicarbonilo, el "ácido" usado para el tratamiento con ácido es, con preferencia, una solución de solvente orgánico con cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. El "solvente orgánico" es, con preferencia, por ejemplo, un solvente de alcohol tales como etanol, metanol, y similares o un solvente de éster tales como acetato de etilo, y similares. La cantidad del "ácido" por usar es en general 1 equivalente a una cantidad de solvente, con preferencia, 1 equivalente a 100 equivalentes, respecto al compuesto (IIa). El solvente de reacción es, con preferencia, por ejemplo, un solvente de alcohol tales como etanol, metanol, y similares o un solvente de éster tales como acetato de etilo, y similares. La temperatura de reacción es en general de -78°C a 200°C, con preferencia, de 0°C a 50°C. El tiempo de reacción es en general 1 min a 48 h, con preferencia, 5 min a 24 h.

Compuesto (IIa^1) (R es -OH) y compuesto (IIa^2) (R es -O-alquilo^1) que están comprendidos en el compuesto (IIa) se

puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.



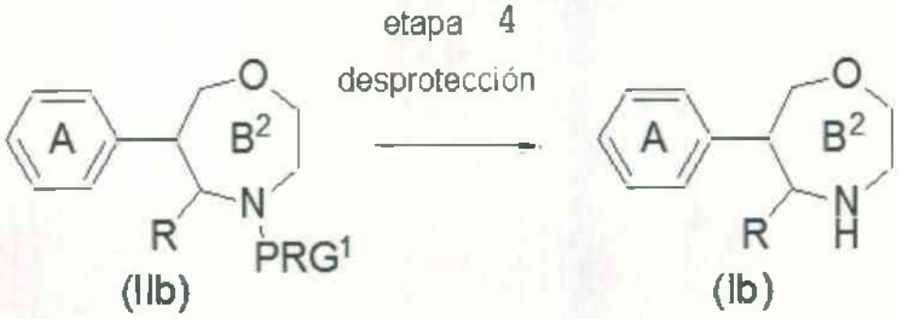
(III) (IV) (IIa^1) (IIa^2)

en donde M^1 es un metal o una de sus sales, $Alquilo^1$ es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s) y otros símbolos son cada uno tal como se definieron con anterioridad.

En la etapa 2, el compuesto (IIa^1) (R es -OH) se puede preparar, por ejemplo, sometiendo el compuesto (IV) (PRG^1 es -Boc) descrito en el documento WO 2004/074291 a una reacción de adición con el compuesto (III). "M^1" de compuesto (III) es preferentemente un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o una de sus sales, con mayor preferencia, litio o un magnesio halogenado.

En la etapa 3, el compuesto obtenido (IIa^1) se puede convertir en el compuesto (IIa^2) (R es -O-$Alquilo^1$) por introducción de un grupo alquilo. La "O-alquilación" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Lett., 30, 641 (1989).

[Preparación del compuesto (Ib)]

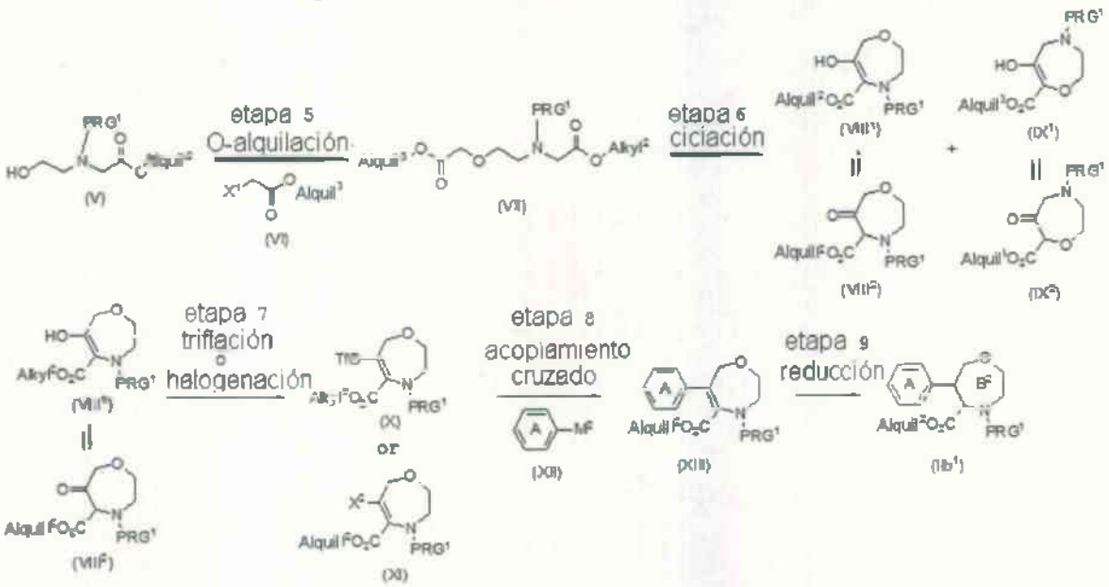


(IIb) (Ib)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

En la etapa 4, el compuesto (Ib) se puede preparar, por ejemplo, desprotegiendo el compuesto (IIb). Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^1 incluyen aquellos similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre ellos, se prefieren grupo ter-butoxicarbonilo (Boc), y similares. La etapa 4 se puede llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción que en la etapa 1 o condiciones de reacción similares a ellas.

El compuesto (IIb^1) (R es $-CO_2Alquilo^2$) comprendido en el compuesto (IIb) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.



en donde $Alquilo^2$ y $Alquilo^3$ son cada uno un grupo alquilo C_{1-6}, X^1 y X^2 son cada uno un átomo de halógeno, Tf es un grupo trifluorometansulfonilo, M^2 es un metal o uno de sus derivados y otros símbolos son cada uno tal como se definieron con anterioridad.

En la etapa 5, el compuesto (VII) se puede preparar alquilando el grupo hidroxilo del compuesto (V) con el compuesto (VI). La etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base.

Los ejemplos de la "base" incluyen

1) bases fuertes tales como hidruros de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, y similares), amidas de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y similares), alcóxidos C_{1-6} de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, ter-butóxido de sodio, y similares), y otros;

2) bases inorgánicas tales como hidróxidos de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, y similares), carbonatos de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y similares), hidrógeno-carbonato de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, y similares), y otros; y

3) bases orgánicas tales como aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares; amidinas tales como DBU (1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno), y similares; compuestos heterocíclicos básicos tales como piridina, dimetilaminopiridina, imidazol, 2,6-lutidina, y similares, y otros,

y similares. Entre ellos, se prefiere un hidruro de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo hidruro de

sodio, y similares).

En la etapa 6, los compuestos (VIII^1) y (VIII^2) se pueden preparar sometiendo el compuesto (VII) a ciclación. Los compuestos (VIII^1) y (VIII^2) están en la relación tautomérica ceto-enol y están presentes en forma de una de sus mezclas o isómeros de cada uno de ellos. La etapa se puede llevar a cabo por medio de una condenación general de Dieckmann, por ejemplo, el método descrito en Helvetica Chimica Acta, 90, 1006-1027 (2007). Como los subproductos (IX^1) y (IX^2) (que son también tautómeros de ceto-enol, como antes) se pueden preparar en esta etapa, se pueden eliminar por un método de purificación tales como cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización, y similares.

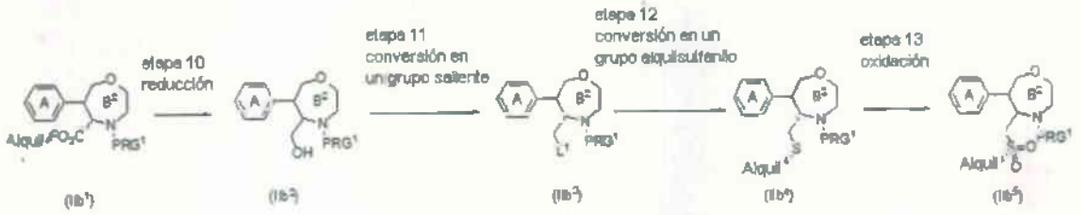
En la etapa 7, el compuesto (X) o (XI) se puede preparar triflando o halogenando los compuestos (VIII^1) y (VIII^2). La "triflación" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier Pergamon), vol. 2, 633-634. La "halogenación" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 65, 2208 (1943). El "halógeno" de la "halogenación" es, con preferencia, cloro, bromo o yodo.

En la etapa 8, el compuesto (XIII) se puede preparar sometiendo el compuesto (X) o (XI) a acoplamiento cruzado con el compuesto (XII). La etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura descrita en Tetrahedron, 58, 9633-9695 (2002), la reacción de acoplamiento de Stille descrita en, por ejemplo, Organic Reactions, 50, 1-652 (1997), y

similares. El compuesto (XII) es un compuesto de ácido borónico orgánico (M^2 = $-B(OH)_2$ o uno de sus ésteres) cuando se emplea la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura o un compuesto de organoestaño (M^2 = trialquilstannilo) cuando se emplea la reacción de acoplamiento de Stille. La etapa se lleva a cabo, con preferencia, por reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

En la etapa 9, el compuesto (IIb^1) se puede preparar por reducción del compuesto (XIII). La "reducción" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con un método que usa un hidruro de metal tales como borhidruro de sodio, borhidruro de litio, borhidruro de zinc, cianoborhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de litio, hidruro dibutilaluminio, hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio, complejo de borano (complejo de borano-THF, etc.), catecolborano, y similares; una reducción catalítica usando un catalizador de metal de transición tales como paladio, platino, rodio, níquel Raney, y similares; o un método que usa a metal tales como magnesio, y similares. Entre ellos, se prefiere un método que usa borhidruro de sodio. El producto obtenido en esta etapa puede ser una mezcla diastereomérica debido al estereoisomerismo y se puede separar y purificar por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización, y similares, de ser necesario.

Los compuestos (IIb^2) (R es $-CH_2OH$), (IIb^3) (R es $-CH_2L^1$), (IIb^4) (R es $-CH_2S$-Alquilo^4) y (IIb^5) (R es $-CH_2SO_2$-Alquilo^4) que están comprendidos en el compuesto (IIb) se pueden preparar, por ejemplo, a partir del compuesto (IIb^1) tal como se indica en el siguiente método.



en donde L^1 es un grupo saliente, Alquilo^4 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s) y otros símbolos son cada uno tal como se definieron con anterioridad.

En la etapa 10, el compuesto (IIb^2) se puede preparar reduciendo el compuesto (IIb^1). La "reducción" se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 9. Entre ellos, se prefiere un método que usa un hidruro de metal tales como borhidruro de sodio, borhidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, y similares.

En la etapa 11, el compuesto (IIb^3) se puede preparar convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (IIb^2) en el grupo saliente L^1. Los ejemplos del grupo saliente L^1 incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), alquil C_{1-6}-sulfoniloxi opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi), aril C_{6-10}-sulfoniloxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (por ejemplo, bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi), y similares. Entre ellos, se prefieren un átomo de halógeno y metansulfoniloxi. Por ejemplo, esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 107, 3950 (1985) cuando el grupo saliente L^1 es un átomo de halógeno y esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito en Synthesis, 6, 627-629 (1995) cuando el grupo saliente L^1 es metansulfoniloxi.

En la etapa 12, el compuesto (IIb^4) se puede preparar convirtiendo el grupo saliente L^1 del compuesto (IIb^3) en el grupo alquilsulfanilo usando el correspondiente tiol. La etapa se puede llevar a cabo usando una base. Los ejemplos de la "base" incluyen aquellos similares a la "base" ejemplificada en la etapa 5. Entre ellos, es preferible un metal alcalino hidruro tales como hidruro de sodio, y similares. Además, una sal de metal alcalino del tiol se puede usar en lugar del tiol.

En la etapa 13, el compuesto (IIb^5) se puede preparar oxidando el compuesto (IIb^4). La "oxidación" se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un oxidante tales como ácido 3-clorofenilperbenzoico, peryodato de sodio, peróxido de hidrógeno acuoso, ácido peracético, Oxone (marca registrada), y similares. Entre ellos, se prefieren ácido 3-clorofenilperbenzoico, y similares. La etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Journal de Organic Chemistry, 68, 5075-5083 (2003).

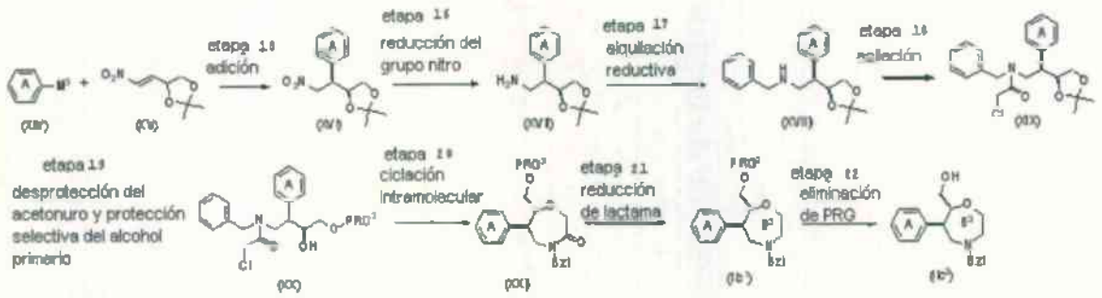
[Preparación del compuesto (Ic)]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

En la etapa 14, el compuesto (Ic) se puede

preparar, por ejemplo, desprotegiendo el compuesto (IIc). Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^1 incluyen aquellos similares al "grupo protector" ejemplificado en la etapa 1. Entre ellos, se prefieren grupo ter-butoxicarbonilo (Boc), grupo bencilo (Bzl), y similares. La etapa 14 se puede llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción que en la etapa 1 o condiciones de reacción similares a ellas.

El compuesto (IIc^1) (R es $-CH_2OPRG^2$ y PRG^1 es Bzl) y (IIc^2) (R es $-CH_2OH$ y PRG^1 es Bzl) que están comprendidos en el compuesto (IIc) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.



en donde M^3 es un metal o uno de sus derivados, PRG^2 es un grupo protector, Bzl es un grupo bencilo y otros símbolos son cada uno tal como se definieron con anterioridad.

En la etapa 15, el compuesto (XVI) se puede preparar sometiendo el compuesto (XV) a adición addition con el compuesto (XIV). Los ejemplos del "M^3" de compuesto (XIV) incluyen un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, zinc, cobre, boro, silicio, uno de sus derivados, y similares. Entre ellos, se prefieren litio y magnesio halogenado. La etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, 37, 3055-3058 (1996). El producto obtenido en esta etapa puede ser una mezcla

diastereomérica debida a estereoisomerismo y se puede separar y purificar por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización, y similares, de ser necesario.

En la etapa 16, el compuesto (XVII) se puede preparar reduciendo el grupo nitro de compuesto (XVI). La "reducción del grupo nitro" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con una reacción de reducción catalítica usando un catalizador de metal de transición tales como paladio, platino, rodio, níquel Raney, y similares; un método que usa un hidruro metálico tales como hidruro de litio y aluminio, borhidruro de sodio en presencia de cloruro de níquel divalente, y similares; un método que usa un polvo de metal tales como zinc, hierro, estaño, y similares en condiciones ácidas; y similares. Entre ellos, se prefiere la reducción catalítica. La etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Synthesis, 19, 3245-3252 (2005) cuando se usa níquel Raney.

En la etapa 17, el compuesto (XVIII) se puede preparar sometiendo el compuesto (XVII) a una alquilación reductiva con benzaldehído. La "alquilación reductiva" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Organic Reactions, 59, 1-714 (2001).

En la etapa 18, el compuesto (XIX) se puede preparar acilando el compuesto (XVIII). La etapa se puede llevar a cabo, en general, en presencia de la "base" ejemplificada en la etapa 5. La "base" es, con preferencia, trietilamina o diisopropiletilamina.

En la etapa 19, el compuesto (XX) se puede preparar desprotegiendo el compuesto acetonuro (XIX) y luego protegiendo selectivamente el alcohol primario resultante.

La "desprotección del acetonuro" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición (Wiley-publicación internacional). Por ejemplo, se uso preferentemente un método que usa ácido clorhídrico diluido, y similares. La "desprotección del acetonuro" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con las condiciones descritas en Tetrahedron, 46, 1767-1782 (1990). La "protección selectiva del alcohol primario" se puede llevar a cabo, en general, por ejemplo, introduciendo un grupo protector a granel tales como grupo pivaloílo (Piv), grupo ter-butildimetilsililo (TBDMS), grupo ter-butildifenilsililo (TBDPS), y similares. Se usa preferentemente grupo ter-Butildimetilsililo. La "protección selectiva del alcohol primario" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con las condiciones descritas en Tetrahedron, 49, 8211-8222 (1993) usando grupo ter-butildimetilsililo como un grupo protector. La "desprotección del acetonuro" y "protección selectiva del alcohol primario" se puede llevar a cabo sucesivamente sin una operación de aislamiento y purificación.

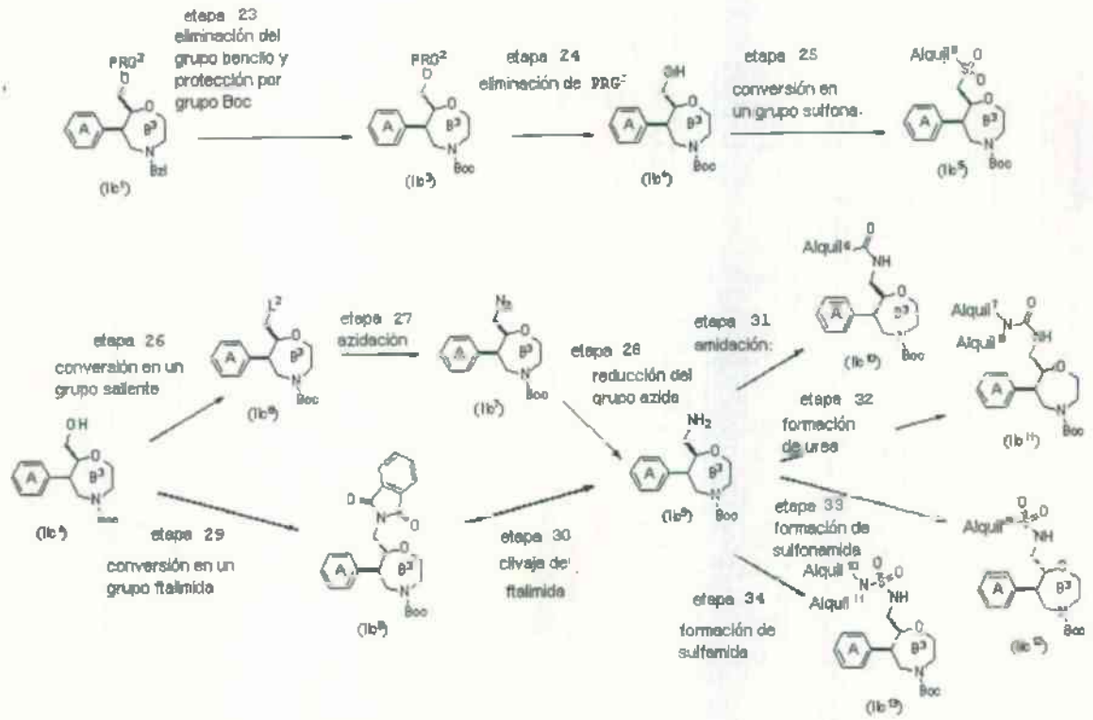
En la etapa 20, el compuesto (XXI) se puede preparar sometiendo el compuesto (XX) a una reacción de ciclación intramolecular. La "reacción de ciclación intramolecular" se puede llevar a cabo, en general, en presencia de una base. Los ejemplos de la "base" incluyen aquellos similares a la "base" ejemplificada en la etapa 5. Entre ellos, se prefiere ter-butóxido de sodio.

En la etapa 21, el compuesto (IIc[1]) se puede preparar reduciendo el compuesto de lactama (XXI). La

"reducción de la lactama" se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando el "agente de reducción" ejemplificado en la etapa 9. Entre ellos, se prefieren complejo de borano (complejo de borano-THF, etc.), catecolborano, hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio, y similares.

En la etapa 22, el compuesto (IIc^2) se puede preparar eliminando el grupo protector "PRG^2" de compuesto (IIc^1). La eliminación se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método seleccionado de los métodos descritos en Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición (Wiley-publicación internacional), según el grupo protector "PRG^2". Si la eliminación de "PRG^2" procede de forma simultánea en la etapa 20 o la etapa 21, esta etapa se puede omitir.

El compuesto (IIc^3) (R es $-CH_2OPRG^2$ y RPG^1 es Boc), (IIc^4) (R es $-CH_2OH$ y RPG^1 es Boc), (IIc^5) (R es $-CH_2SO_2$-$Alquilo^5$ y RPG^1 es Boc), (IIc^6) (R es $-CH_2L^2$ y RPG^1 es Boc), (IIc^7) (R es $-CH_2N_3$ y RPG^1 es Boc), (IIc^8) (R es $-CH_2$Ftalimida y RPG^1 es Boc), (IIc^9) (R es $-CH_2NH_2$ y RPG^1 es Boc), (IIc^{10}) (R es $-CH_2NHCOAlquilo^6$ y RPG^1 es Boc), (IIc^{11}) (R es $-CH_2NHCON(Alquilo^7)(Alquilo^8)$ y RPG^1 es Boc), (IIc^{12}) (R es $-CH_2NHSO_2Alquilo^9$ y RPG^1 es Boc) y (IIc^{13}) (R es $-CH_2NHSO_2N(Alquilo^{10})(Alquilo^{11})$ y RPG^1 es Boc) que están comprendidos en el compuesto (IIc) se puede preparar, por ejemplo, a partir del compuesto (IIc^1) de acuerdo con el siguiente método.



en donde L^2 es un grupo saliente, Alquilo^5, Alquilo^6 y Alquilo^9 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), Alquilo^7, Alquilo^8, Alquilo^{10} y Alquilo^{11} son cada un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s) y otros símbolos son cada uno tal como se definieron con anterioridad.

En la etapa 23, el compuesto (IIc^3) se puede preparar eliminando el grupo N-bencilo del compuesto (IIc^1) y luego sometiendo el compuesto resultante a protección el grupo Boc. La "eliminación del grupo bencilo" y "la protección por el grupo Boc" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método seleccionado de los métodos descritos en Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición (Wiley-publicación internacional).

En la etapa 24, el compuesto (IIc^4) se puede preparar eliminando el PRG^2 del compuesto (IIc^3). La "eliminación del PRG^2" se puede llevar a cabo, por ejemplo,

de acuerdo con el método seleccionado de los métodos descritos en "Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición" antes mencionado. Si la eliminación de "PRG^2" procede de forma simultánea en la etapa 23, esta etapa se puede omitir.

En la etapa 25, el compuesto (IIc^5) se puede preparar convirtiendo el grupo hidroxilo presentado en la cadena lateral del compuesto (IIc^4) en un grupo sulfona. La "conversión en el grupo sulfona" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de la misma manera que en las etapas 11-13 antes mencionadas.

El compuesto (IIc^9) se puede preparar, por ejemplo, a partir del derivado de azida (IIc^7) o el derivado de ftalimida (IIc^8).

El "derivado de azida (IIc^7)" se puede preparar, en la etapa 26, convirtiendo el grupo hidroxilo presentado en la cadena lateral del compuesto (IIc^4) a un grupo saliente L^2 y luego, en la etapa 27, sometiendo el compuesto resultante a azidación. Los ejemplos del grupo saliente L^2 incluyen aquellos similares a L^1 antes mencionado y se prefieren un grupo metansulfoniloxi, un átomo de cloro, y similares. La "azidación" se lleva a cabo usando un agente de amidación tales como azida sódica, trimetilsililazida, y similares.

En la etapa 29, el "derivado de ftalimida (IIc^8)" se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con la reacción de Mitsunobu descrita en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 19 (8), 2244-2248 (2009). El "derivado de ftalimida (IIc^8)" también se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (IIc^6) con ftalimida de potasio.

En la etapa 28, el compuesto (IIc^9) se puede

preparar reduciendo el grupo azida del derivado de azida (IIc^7). La "reducción del grupo azida" se puede llevar a cabo, por ejemplo, en las mismas condiciones de reacción que en la etapa 9 o de acuerdo con la reacción de Staudinger descrita en Tetrahedron, 48, 1353-1406 (1992). En la etapa 30, el compuesto (IIc^9) también se puede preparar sometiendo el derivado de ftalimida (IIc^8) a clivaje. La etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, 43, 2320 (1978).

En la etapa 31, el compuesto (IIc^{10}) se puede preparar sometiendo el compuesto (IIc^9) a amidación. La "amidación" se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, un método que usa un derivado reactivo tales como un haluro de ácido, una azida de ácido, un anhídrido de ácido, y similares; condensación de un ácido carboxílico en presencia de un agente de condensación tales como diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, carbonildiimidazol, y similares, y otros.

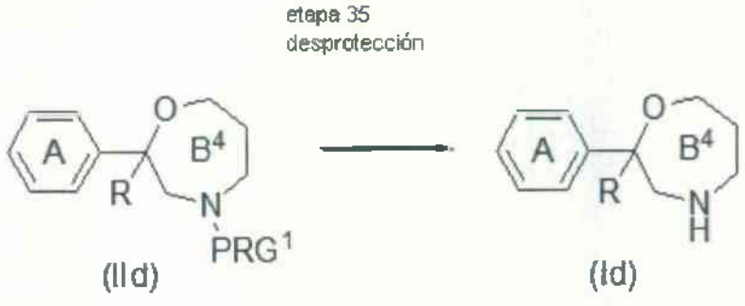
En la etapa 32, el compuesto (IIc^{11}) se puede preparar sometiendo el compuesto (IIc^9) a formación de urea. La "formación de urea" se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, una reacción con un alquilisocianato; el método por medio de un fenilcarbamato, que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 36, 2984-2997, (1993); y similares. Entre ellos, se usa preferentemente para la preparación de una urea no sustituida de forma terminal trimetilsililisocianato.

En la etapa 33, el compuesto (IIc^{12}) se puede preparar sometiendo el compuesto (IIc^9) a formación de

sulfonamida. La "formación de sulfonamida" se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, la reacción con cloruro de sulfonilo en presencia de una base. Los ejemplos de la "base" incluyen aquellas similares a la base ejemplificada en la etapa 5. Entre ellas, se prefiere una amina terciaria tales como trietilamina, y similares.

En la etapa 34, el compuesto (IIc^{13}) se puede preparar sometiendo el compuesto (IIc^{9}) a formación de sulfamida. La "formación de sulfamida" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la condensación con cloruro de sulfamoílo, que se describe en el documento WO 2007/049041; el método de uso de N-(ter-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanuro, que se describe en Organic Letters, 3 (14), 2241-2243 (2001); y similares.

[Preparación del compuesto (Id)]

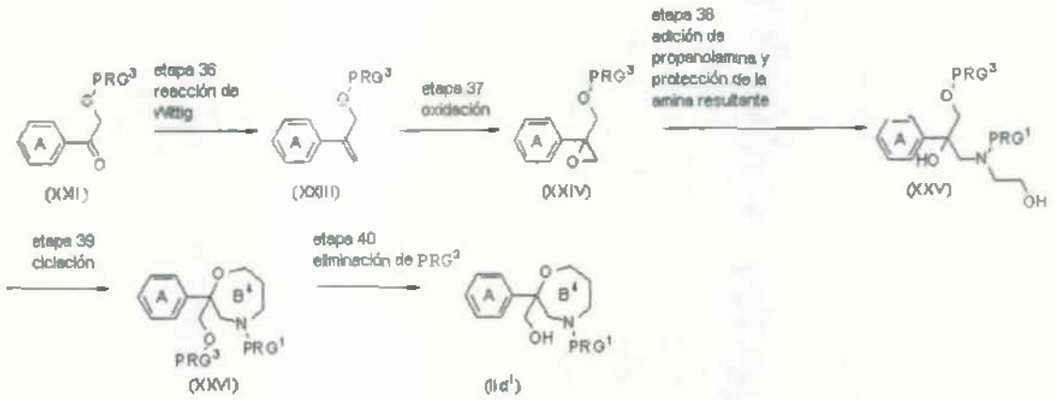


en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

En la etapa 35, el compuesto (Id) se puede preparar, por ejemplo, desprotegiendo el compuesto (IId). Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^1 incluyen aquellos similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre ellos, se prefieren grupo ter-

butoxicarbonilo (Boc), y similares. La etapa 35 se puede llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción que en la etapa 1 o condiciones de reacción similares a ellas.

El compuesto (IId^1) (R es $-CH_2OH$) que está comprendido en el compuesto (IId) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.



en donde PRG^3 es un grupo protector y otros símbolos son cada uno tal como se definieron con anterioridad.

En la etapa 36, el compuesto (XXIII) se puede preparar sometiendo el compuesto (XXII) a la reacción de Wittig. La "reacción de Wittig" se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron, 62 (17), 4120-4127 (2006).

En la etapa 37, el compuesto (XXIV) se puede preparar oxidando el compuesto (XXIII). La "oxidación" se puede llevar a cabo usando un oxidante conocido, por ejemplo, un peróxido orgánico tales como peróxido de hidrógeno acuoso, ter-butilhidroperóxido, y similares, un perácido tales como ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico, y similares, y otros. Por ejemplo, si se usa ácido m-cloroperbenzoico, la "oxidación" se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones descritas en European Journal of Organic

Chemistry, 2, 489-497 (2006).

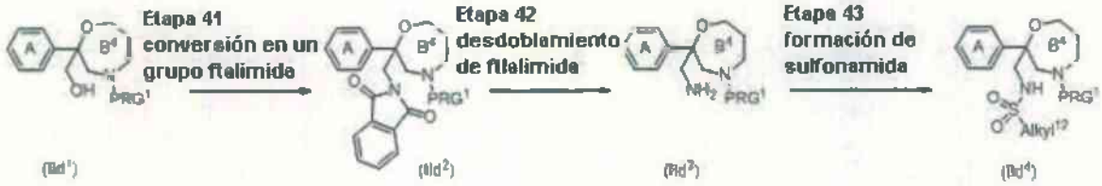
En la etapa 38, el compuesto (XXV) se puede preparar sometiendo el compuesto (XXIV) a adición de propanolamina y luego protegiendo la amina resultante. La "adición de propanolamina" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con las condiciones descritas en Tetrahedron: Asymmetry, 16, 2249-2256 (2005). Los ejemplos del grupo protector y el método de introducción usado para la "protección de la amina resultante" incluyen aquellos ejemplificados en la etapa 1.

En la etapa 39, el compuesto (XXVI) se puede preparar sometiendo el compuesto (XXV) a una reacción de ciclación intramolecular. Esta reacción se lleva a cabo en general en condiciones de deshidratación. Los ejemplos de las condiciones incluyen una condición en presencia de un ácido mineral tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares; una condición en presencia de un reactivo de deshidratación tales como cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo, y similares; o la condición empleada en la reacción de Mitsunobu. Entre ellos, se prefiere la condición empleada en la reacción de Mitsunobu. La "reacción de Mitsunobu" se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Organic Reactions, 42, 335-656(1992). Los ejemplos del reactivo por usar incluyen aquellos descritos en las "Organic Reactions" antes mencionadas. Entre ellos, se prefiere cianometilentributilfosforano, que se conoce como reactivo de Tsunoda.

En la etapa 40, es posible preparar el compuesto (IId^1) removiendo "PRG^3" del compuesto (XXVI). Los ejemplos de "PRG^3" y de desprotección del mismo incluyen el grupo que

protege hidroxilo y la desprotección del mismo, que se describen en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4a edición (Wiley-publicación internacional). Se prefiere la desprotección que no influye de manera adversa sobre el "PRG^1" copresente. Por ejemplo, cuando "PRG^1" es un grupo Boc, y "PRG^3" es un grupo p-metoxifenilo o un grupo p-metoxibencilo, es posible remover "PRG^3" mediante un reactivo tal como un nitrato de amonio y cerio, y el reactivo no influye de manera negativa sobre el "grupo Boc" que se halla copresente.

Los compuestos (IId^2) (R es $-CH_2$ftalimida), (IId^3) (R es $-CH_2NH_2$) y (IId^4) (R es $-CH_2NHSO_2Alquil^{12}$) que están abarcados en el compuesto (IId) pueden prepararse, por ejemplo, a partir del compuesto (IId^1) de acuerdo con el método siguiente:



en donde $Alquil^{12}$ es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyente(s), y otros símbolos son, dada uno de ellos, como arriba definidos.

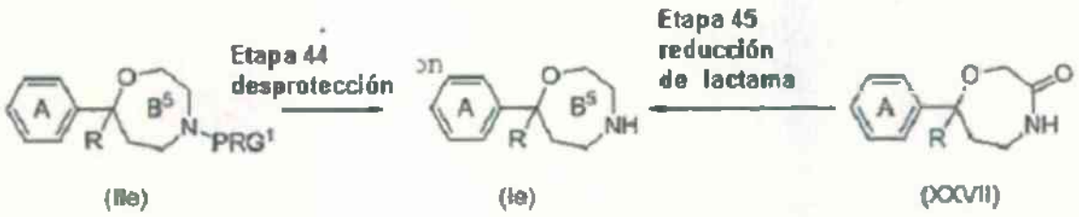
En la etapa 41, los compuestos (Id^2) pueden prepararse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (IId^1) en un grupo ftalimida. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de la misma manera que en la etapa 29 mencionada arriba.

En la etapa 42, el compuesto (IId^3) puede prepararse sometiendo la ftalimida del compuesto (IId^2) a desdoblamiento o escisión. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de la misma manera que en la etapa anteriormente

mencionada 30.

En la etapa 43, el compuesto (IId^4) puede prepararse sometiendo el compuesto (IId^3) a la formación de sulfonamida. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 33.

[Preparación del compuesto (Ie)]



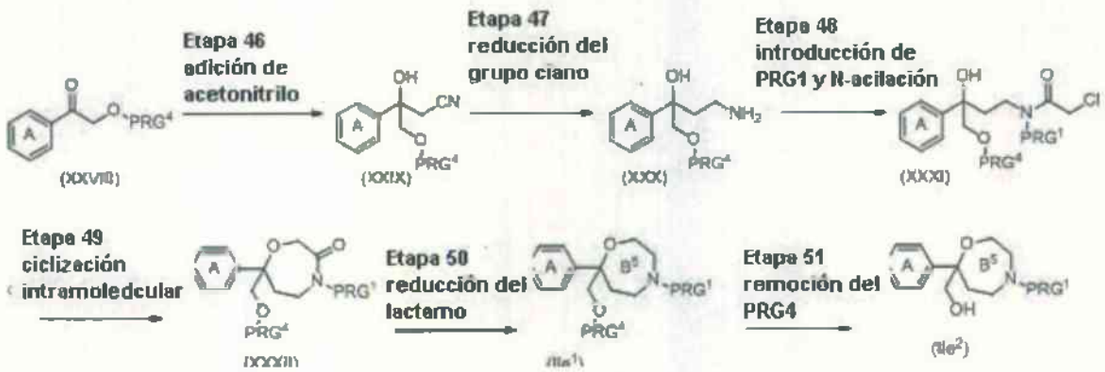
en donde cada símbolo es como se define en lo que precede.

En la etapa 44, el compuesto (Ie) puede prepararse, por ejemplo, para lo cual se desprotege el compuesto (IIe). Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^1 incluyen los que son similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre los mismos, el grupo ter-butoxicarbonilo (Boc) y similares son preferibles. La etapa 44 puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que en la etapa 1 o bajo condiciones de reacción similares a éstas.

En la etapa 45, el compuesto (Ie) también puede prepararse, por ejemplo, mediante la reducción de lactama del compuesto (XXVII). La "reducción de lactama" puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la utilización de un agente reductor ejemplificado en la etapa anteriormente mencionado 9. Entre los mismos, el método en el que se utiliza un complejo de borano (complejo de borano-THF, etc.), catecolborano, hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio, o similares, es preferible. Por ejemplo, la "reducción de lactama" puede llevarse a cabo, por ejemplo, de

acuerdo con las condiciones descritas en: Journal of Medicinal Chemistry, 39, 3539-3546 (1996) si se utiliza el complejo borano-THF.

Los compuestos (IIe^1) (R es $-CH_2OPRG^4$) y (IIe^2) (R es $-CH_2OH$) que están abarcados en el compuesto (IIe) pueden prepararse de acuerdo con el método descrito en el documento US4499087, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



en donde PRG^4 es un grupo protector, y otros símbolos son como arriba definidos.

En la etapa 46, el compuesto (XXIX) puede prepararse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (XXVIII) a adición con acetonitrilo. La etapa puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en el documento anteriormente mencionado US4499087. Los ejemplos de "PRG^4" incluyen el grupo que protege hidroxilo, descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4a edición (Wiley-publicación internacional)". Entre los mismos, un grupo bencilo opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, grupos protectores de silicona tales como un grupo ter-butildimetilsililo y similares, un grupo metilo, y similares son preferibles.

En la etapa 47, el compuesto (XXX) puede prepararse, por ejemplo, mediante la reducción del grupo ciano del compuesto (XXIX). La etapa puede llevarse a cabo

de acuerdo con un método de por si conocido, por ejemplo, mediante la utilización del agente reductor ejemplificado en la etapa mencionada anteriormente 9. Entre los mismos, es preferible el método en el que se utiliza un complejo de borano (complejo de borano-THF, etc.), catecolborano, hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio, níquel de Raney o similares.

En la etapa 48, el compuesto (XXXI) puede prepararse sometiendo el compuesto (XXX) a la introducción de PRG^1 y N-acilación. Los ejemplos de "PRG^1" son aquellos similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre los mismos, se prefiere un que mantiene el carácter básico del átomo de nitrógeno después de la protección Para ser específico, un grupo bencilo, a grupo metilo y similares son preferibles. La "introducción de PRG^1" puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de por sí conocido. Por ejemplo, si PRG^1 es un grupo bencilo, la "introducción de PRG^1" puede llevarse a cabo sometiendo el compuesto (XXX) a una alquilación reductora con benzaldehído, o se somete el compuesto (XXX) a benzoilación y a la reducción del grupo aminobenzoílo. La "N-acilación" puede llevarse a cabo, por ejemplo, sometiendo la amina después de la introducción de PRG^1 a condensación con cloruro de cloroacetilo. La etapa puede llevarse a cabo en la presencia de una "base" ejemplificada en la etapa mencionada anteriormente 5. La "base" es preferentemente una amina terciaria orgánica tal como trietilamina y similares.

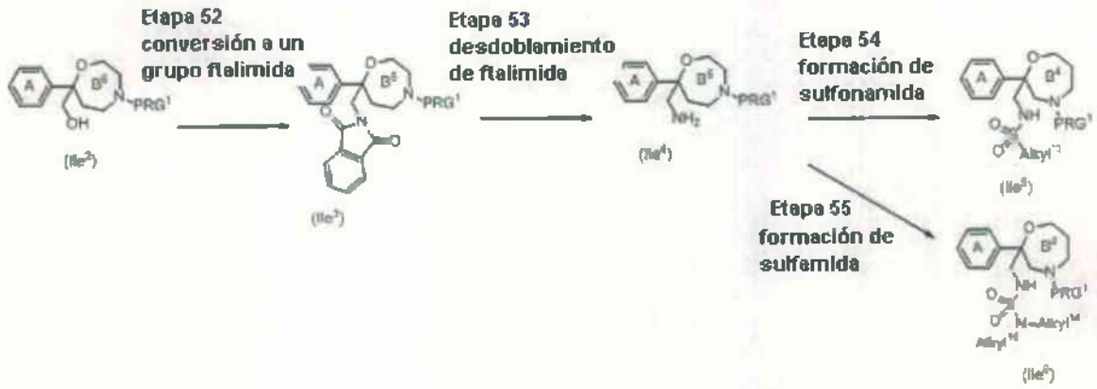
En la etapa 49, el compuesto (XXXII) puede prepararse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (XXXI) a ciclación intramolecular. La etapa puede llevarse a cabo,

por ejemplo, de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 20.

En la etapa 50, el compuesto (IIe^1) puede prepararse, por ejemplo, mediante la reducción de lactama del compuesto (XXXII). La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 45, por ejemplo, mediante la utilización del agente reductor ejemplificado en la etapa mencionada anteriormente 9. Entre los mismos, se prefiere el método en el que se utiliza un complejo de borano (complejo de borano-THF, etc.), catecolborano, hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio, o similares.

En la etapa 51, el compuesto (IIe^2) puede prepararse, por ejemplo, mediante la eliminación del grupo protector PRG^4 del compuesto (IIe^1). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método seleccionado entre los métodos descritos en la obra mencionada anteriormente "Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición". Por ejemplo, cuando PRG^4 es un grupo p-metoxifenilo, es posible remover PRG^4, por ejemplo, mediante nitrato de cerio y amonio. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con las condiciones descritas en: Journal of Medicinal Chemistry, 46, 2790-2793 (2003).

Los compuestos (IIe^5) (R es $-CH_2NHSO_2Alquil^{13}$) y (IIe^6) (R es $-CH_2NHSO_2N(Alquil^{14})(Alquil^{15})$) que están abarcados en el compuesto (IIe) pueden prepararse, por ejemplo, a partir del compuesto (IIe^2) de acuerdo con el siguiente método:



en donde Alquil[13] es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyente(s), Alquil[14] y Alquil[15] tienen, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyente(s), y los otros símbolos son cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

El compuesto (IIe^5) puede prepararse, por ejemplo, a partir del compuesto (IIe^2) por intermedio de los compuestos (IIe^3) y (IIe^4) de acuerdo con las etapas 52, 53 y 54 sucesivamente en este orden. Las "etapas 52, 53 y 54" pueden llevarse a cabo de la misma manera que en las etapas anteriormente mencionadas 29, 30 y 33.

En la etapa 55, el compuesto (IIe^6) puede prepararse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (IIe^4) a formación de sulfamida. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 34.

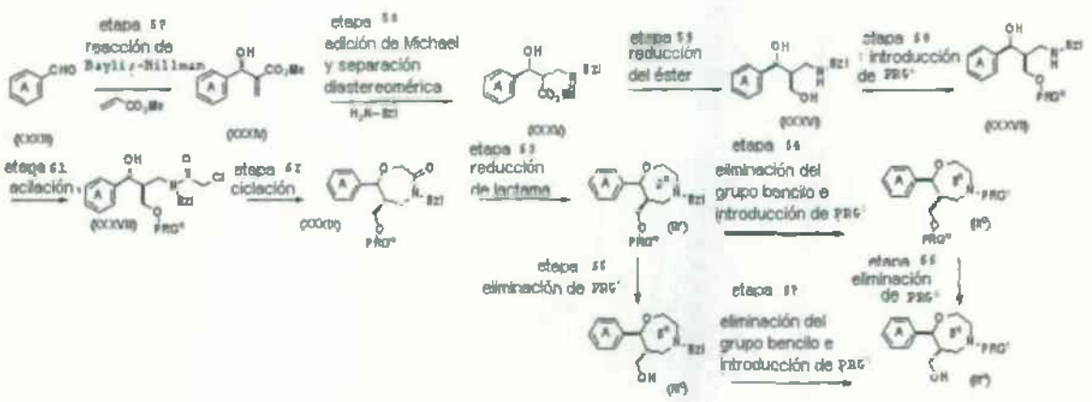
[Preparación del compuesto (If)]

en donde cada símbolo es como se definió en lo que

precede.

En la etapa 56, el compuesto (If) puede prepararse, por ejemplo, desprotegiendo el compuesto (IIf). Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^1 son aquellos similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre los mismos, son preferibles un grupo ter-butoxicarbonilo (Boc) y similares. La etapa 56 puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de refacción que en la etapa 1 o bajo condiciones de reacción similares a ellas.

Los compuestos (IIf^1) (PRG^1 es Bzl, y R es $-CH_2OPRG^6$), (IIf^2) (R es $-CH_2OPRG^6$), (IIf^3) (PRG^1 es Bzl, y R es $-CH_2OH$) y (IIf^4) (R es $-CH_2OH$) que están abarcados en el compuesto (IIf), pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



en donde PRG^6 es un grupo protector, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

En la etapa 57, el compuesto (XXXIV) puede prepararse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (XXXIII) a la reacción de Baylis-Hillman. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en:

Organic Reactions, 51, 201-350 (1997).

En la etapa 58, el compuesto (XXXV) puede prepararse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (XXXIV) a la adición de Michael con bencilamina, y seguidamente se sometedle compuesto resultante a la separación de diastereómeros, La "adición de Michael con bencilamina" puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Synthesis, 6, 911-917 (2007) y similares. También es posible utilizar otra amina primaria (capaz de remover la parte alquilo en la etapa ulterior, por ejemplo, metilamina, (difenilmetil)amina, dibenzosuberilamina, etc.) en lugar de bencilamina. El compuesto así obtenido en esta etapa puede estar en la forma de una mezcla con el compuesto que se menciona a continuación (XL). Los mismos se hallan en una relación de diastereómeros, y es posible separarlos mediante un método adecuado. La "separación de diastereómeros" puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante un método de purificación tal como cromatografía de columna de gel de sílice y similares, recristalización y similares. La "separación de diastereómeros" puede llevarse a cabo no solamente en esta etapa sino también en las etapas mencionadas a continuación 59-67.

En la etapa 59, el compuesto (XXXVI) puede prepararse, por ejemplo, mediante la reducción de la parte éster del compuesto (XXXV). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la utilización del agente reductor ejemplificado en la etapa 9. Entre los mismos, es preferible el método mediante la utilización de un agente de reducción tal como hidruro de litio y aluminio, boro hidruro de litio o similares.

En la etapa 60, el compuesto (XXXVII) puede prepararse, por ejemplo, mediante la introducción del grupo protector PRG^6 en el grupo hidroxilo del compuesto (XXXVI). Los ejemplos de "PRG^6" incluyen el grupo hidroxilo descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4a edición" (Wiley-publicación internacional). Entre los mismos, son preferibles un grupo bencilo opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, grupos protectores de silicona tales como un grupo ter-butildimetilsililo y similares, un grupo metilo y similares. La introducción de un grupo protector puede llevarse a cabo de acuerdo con el método seleccionado entre los métodos descritos en la obra mencionada anteriormente "Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición" . Por ejemplo, cuando "PRG^6" es un grupo ter-butildimetilsililo, la introducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, 71, 9628-9636 (2006).

En la etapa 61, el compuesto (XXXVIII) puede prepararse sometiendo el compuesto (XXXVII) a acilación. La etapa puede por lo general llevarse a cabo en la presencia de una "base" ejemplificada en la etapa 5, de acuerdo con un método de por sí conocido. Entre las mismas, son preferibles la trietilamina y la diisopropiletilamina.

En la etapa 62, el compuesto (XXXIX) puede prepararse sometiendo el compuesto (XXXVIII) a ciclación. La etapa puede por lo general llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 20, y también puede

llevarse a cabo en la presencia de una "base" ejemplificada en la etapa 5. Como una base, entre las mismas son preferibles el ter-butóxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de sodio y similares.

En la etapa 63, el compuesto (IIf^1) puede prepararse, por ejemplo, mediante la reducción de lactama del compuesto (XXXIX). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la utilización de un agente reductor ejemplificado en la etapa mencionada anteriormente 9. Entre los mismos, es preferible el método mediante la utilización de un complejo de borano (complejo de borano-THF, etc.), catecolborano, hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio o similares.

En la etapa 64, el compuesto (IIf^2) puede prepararse, por ejemplo, mediante la eliminación del grupo bencilo del compuesto (IIf^1), y seguidamente se introduce el grupo protector PRG^1. La "eliminación del grupo bencilo" puede llevarse a cabo, por ejemplo, by hidrogenación mediante la utilización de un catalizador método de transición, que se describe en: Journal of Medicinal Chemistry, 51, 875-896 (2008) y similares; o el método mediante la utilización de un clorocarbonato descrito en: Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 54 (11), 1535-1544 (2006) y similares, y similares. La "introducción del grupo protector PRG^1" puede llevarse a cabo de acuerdo con el método seleccionado entre los métodos descritos en la obra mencionada arriba "Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición". Por ejemplo, cuando "PRG^1" es un grupo ter-butoxicarbonilo (Boc), la introducción

puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en: Journal of Medicinal Chemistry, 48, 2100-2107 (2005) y similares.

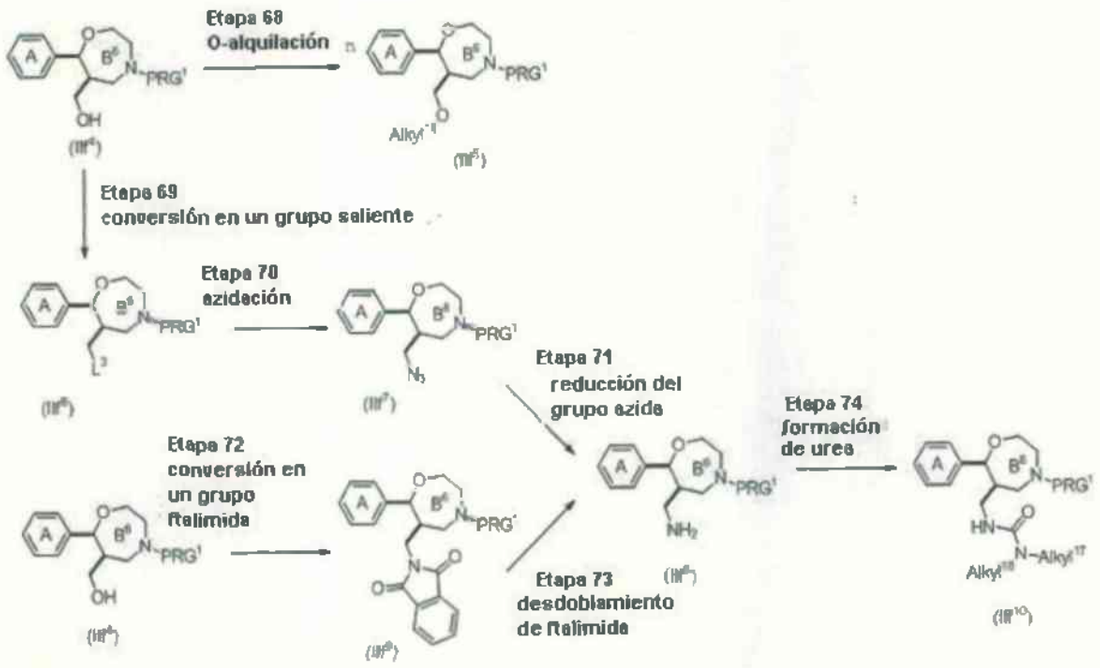
En la etapa 65, el compuesto (IIf^3) puede prepararse, por ejemplo, mediante la eliminación del grupo protector PRG^6 del compuesto (IIf^1). la "eliminación del grupo protector PRG^6" puede llevarse a cabo de acuerdo con el método seleccionado entre los métodos descritos en la obra mencionada anteriormente "Greene's protective groups in organic synthesis 4a edición". Por ejemplo, cuando "PRG^6" es un grupo ter-butildimetilsililo, la eliminación puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 71, 9628-9636 (2006).

En la etapa 66, el compuesto (IIf^4) puede prepararse, por ejemplo, mediante la eliminación del grupo protector PRG^6 del compuesto (IIf^2). La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que la etapa anteriormente mencionada 65.

En la etapa 67, el compuesto (IIf^4) también puede prepararse, por ejemplo, mediante la eliminación del grupo bencilo del compuesto (IIf^3), y seguidamente se introduce el grupo protector PRG^1. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que la etapa anteriormente mencionada 64.

Los compuestos (IIf^5) (R es -CH_2OAlquil^{16}), (IIf^6) (R es -CH_2L^3), (IIf^7) (R es -CH_2N_3), (IIf^8) (R es -CH_2NH_2), (IIf^9) (R es -CH_2Ftalimida) y (IIf^{10}) (R es -CH_2NHCON(Alquil^{17})(Alquil^{18})) que están abarcados en el compuesto (IIf) pueden prepararse, por ejemplo, a partir del

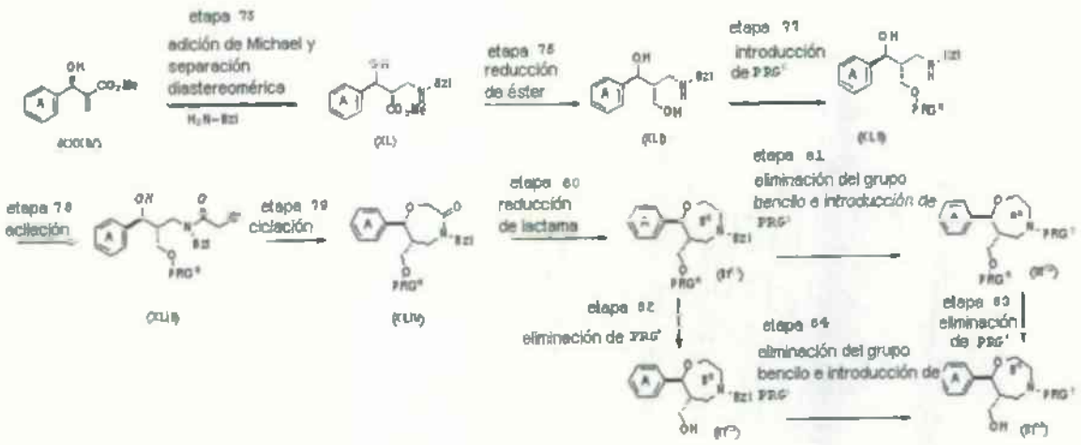
compuesto (IIf^4) de acuerdo con el siguiente método:



en donde Alquil^{16} es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyente(s), Alquil^{17} y Alquil^{18} son, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o mas sustituyente(s), L^3 es un grupo saliente, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

Las etapas 68, 69, 70, 71, 72, 73 y 74 mostradas aquí pueden llevarse a cabo de la misma manera que en las etapas anteriormente mencionadas 3, 26, 27, 28, 29, 30 y 32.

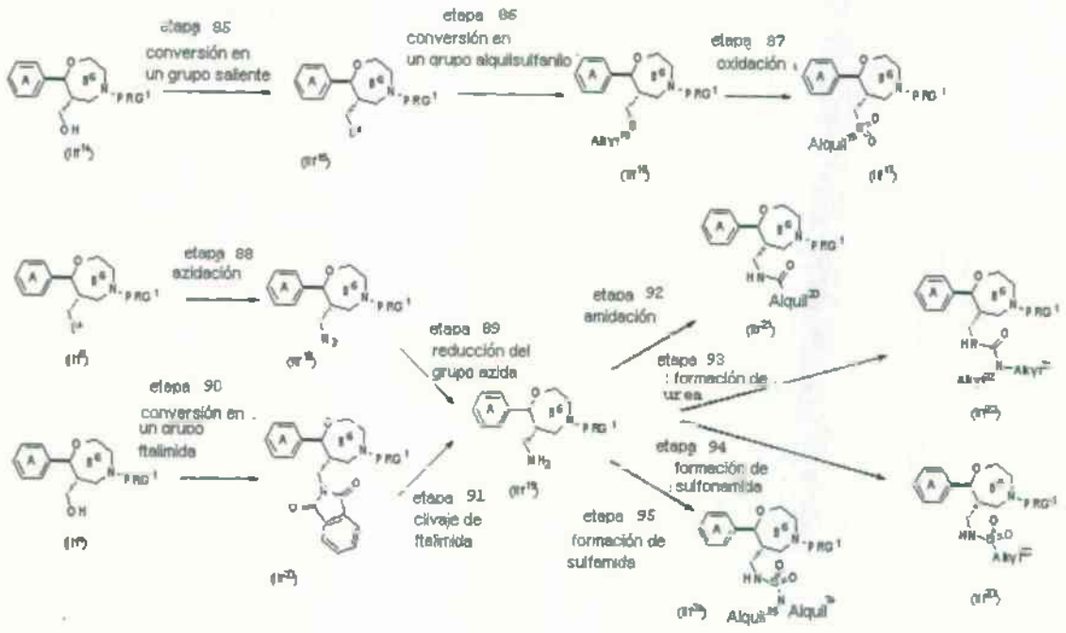
Los compuestos (IIf^{11}) (PRG^1 es Bzl, y R es -CH_2OPRG^6), (IIf^{12}) (R es -CH_2OPRG^6), (IIf^{13}) (PRG^1 es Bzl, y R es -CH_2OH) y (IIf^{14}) (R es -CH_2OH) que están abarcados en el compuesto (IIf) pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



en donde cada símbolo es como se definió en lo que antecede.

Las etapas 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 y 84 mostradas aquí pueden llevarse a cabo de la misma manera que en las etapas anteriormente mencionadas 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66 y 67. El compuesto obtenido en la etapa 75 puede estar en la forma de una mezcla con el compuesto anteriormente mencionado (XXXV). Los mismos se hallan en una relación de diastereómeros, y es posible separarlos mediante un método adecuado. La "separación de los diastereómeros" puede llevarse a cabo no solamente en la etapa 75 sino también en las etapas mencionadas a continuación 76-84.

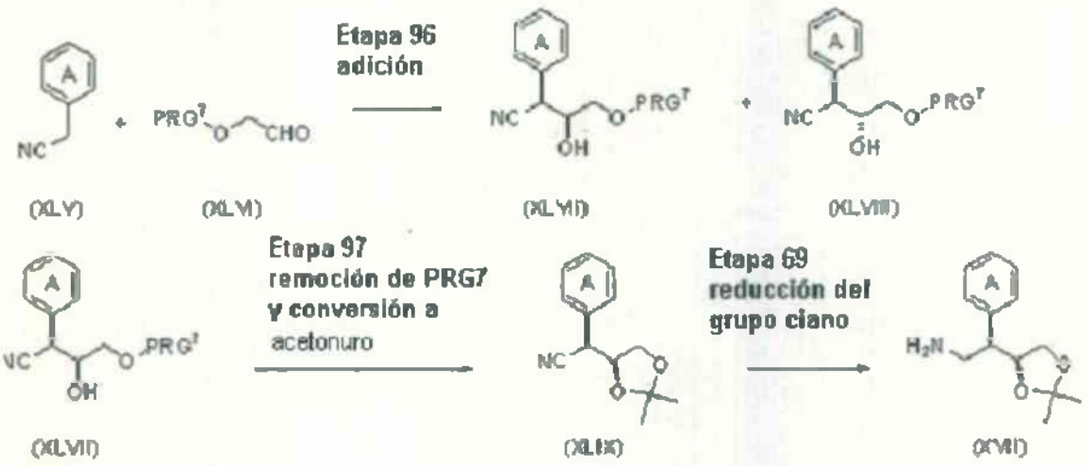
Los compuestos (IIf^{15}) (R es $-CH_2L^4$), (IIf^{16}) (R es $-CH_2S$-Alquil^{19}), (IIf^{17}) (R es $-CH_2SO_2$-Alquil^{19}), (IIf^{18}) (R es $-CH_2N_3$), (IIf^{19}) (R es $-CH_2NH_2$), (IIf^{20}) (R es $-CH_2$Ftalimida), (IIf^{21}) (R es $-CH_2NHCO$(Alquil^{20})), (IIf^{22}) (R es $-CH_2NHCON$(Alquil^{21})(Alquil^{22})), (IIf^{23}) (R es $-CH_2NHSO_2$(Alquil^{23})) y (IIf^{24}) (R es $-CH_2NHSO_2N$(Alquil^{24})(Alquil^{25})) que están abarcados en el compuesto (IIf) pueden prepararse, por ejemplo, a partir del compuesto (IIf^{14}) de acuerdo con el siguiente método:



en donde Alquil^{19}, Alquil^{20} y Alquil^{23} son, cada uno de ellos, un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyente(s), Alquil^{21}, Alquil^{22}, Alquil^{24} y Alquil^{25} son, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyente(s), L^4 es un grupo saliente, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

Las etapas 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 y 95 que se muestran aquí pueden llevarse a cabo de la misma manera que en las etapas anteriormente mencionadas 26, 12, 13, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 34.

[Método de Preparación Alternativo para el compuesto (XVII)]



(XLV) (XLVI) (XLVII) (XLVIII)

(XLVII) (XLIX) (XVII)

en donde PRG^7 es un grupo protector, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

El compuesto (XVII) también puede ser preparado, por ejemplo, de acuerdo con las etapas 96, 97 y 98 en lugar de las etapas 15 y 16. Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^7 abarcan aquellos similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre los mismos, son preferibles un grupo ter-butildimetilsililo (TBDMS, un grupo ter-butildifenilsililo (TBDPS) y similares.

En la etapa 96, el compuesto (XLVII) puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 59, 4053-4055 (1994). La "adición" puede llevarse a cabo en la presencia de una base. Los ejemplos de "base" abarcan aquellos que son similares a la "base" ejemplificada en la etapa 5, y, por ejemplo, un alquilato de metal alcalino o un alquilato de metal alcalino terreo (por ejemplo, n-butil-litio, bromuro de isopropilmagnesio y similares) y arilato de metal alcalino o arilato de metal alcalino terreo (por ejemplo, fenil-litio, bromuro de fenilmagnesio y similares). La base a ser utilizada en la etapa 96 es preferentemente

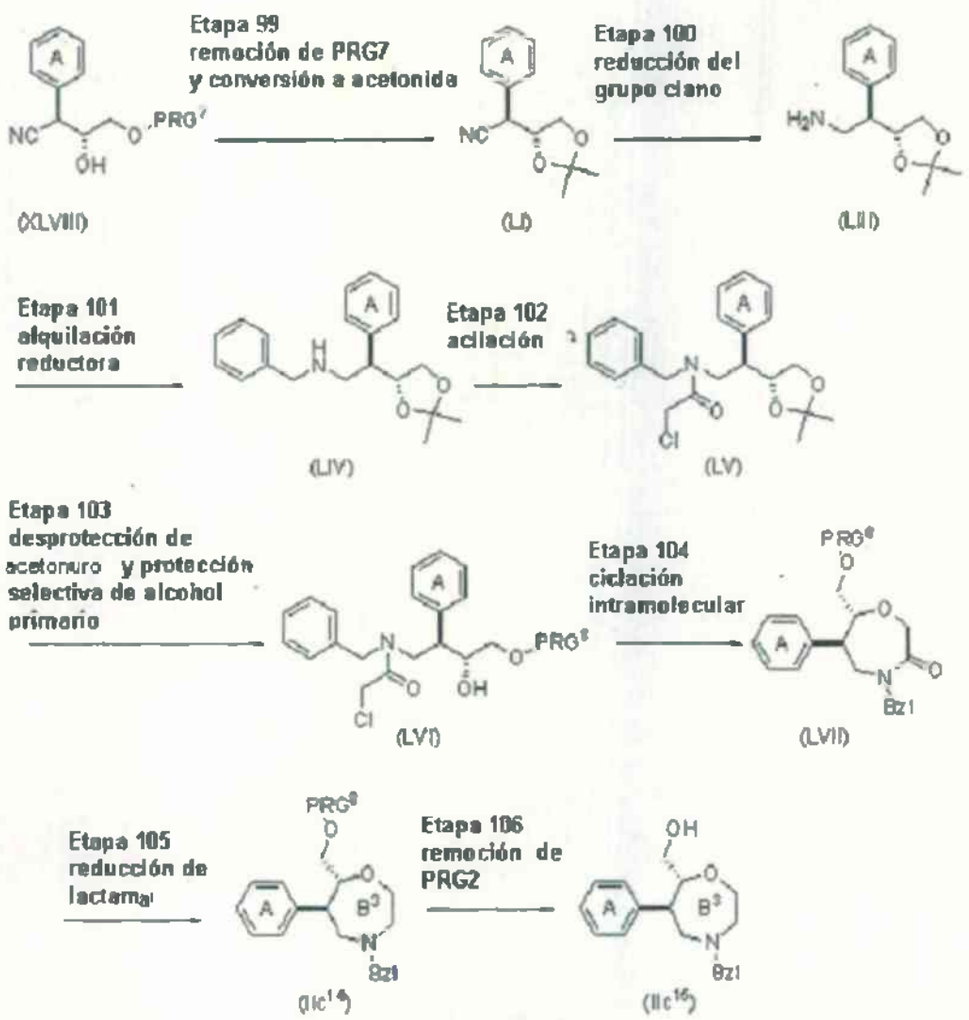
diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, n-butil-litio o similares. En la etapa, el diastereómero correspondiente al compuesto (XLVIII) puede ser preparado además del compuesto (XLVII), y se lo puede separar y purificar mediante cromatografía de columna o cristalización. El compuesto (XLVIII) obtenido en la etapa puede ser utilizado en la etapa mencionada a continuación 99. Lae "separación y purificación del diastereómero" puede llevarse a cabo en la etapa 17, 18, 19, 20, 21 o 22, o en la etapa mencionada a continuación 97 o 98 en lugar de esta etapa.

En la etapa 97, el compuesto (XLIX) puede prepararse mediante la eliminación del PRG^7 después de lo cual se convierte el compuesto resultante en el correspondiente acetonuro. La "eliminación del PRG^7" puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en: "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4a edición (Wiley-publicación internacional"). Por ejemplo, la eliminación se lleva preferentemente a cabo en la presencia de de ácido p-toluensulfónico, trifluoruro de boro, fluoruro de tetrabutilamonio o similares. La "conversión en el acetonuro" puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en la obra mencionada anteriormente "Greene´s Protective Groups in Organic Synthesis 4a edición (Wiley-publicación internacional)". A título de reactivo, se utiliza preferentemente por ejemplo acetona, 2,2-dimetoxipropano, 2-metoxi-1-propeno y similares. La "eliminación del PRG^7" y la "conversión en el acetonuro" puede llevarse a cabo de manera sucesiva de a etapas o de manera simultáneamente en un sistema único.

En la etapa 98, el compuesto (XVII) puede prepararse mediante la reducción del grupo ciano del compuesto (XLIX). La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 47. El reactivo a ser utilizado es preferentemente, por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o un complejo borano-THF.

[Preparación de los compuestos (IIc^{14}) y (IIc^{15}), y derivados de los mismos]

El compuesto (IIc^{14}) (R es $-CH_2OPRG^2$, y PRG^1 es Bzl) y el compuesto (IIc^{15}) (R es $-CH_2OH$, y PRG^1 es Bzl) que están abarcados en el compuesto (IIc) pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



en donde PRG^8 es un grupo protector, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

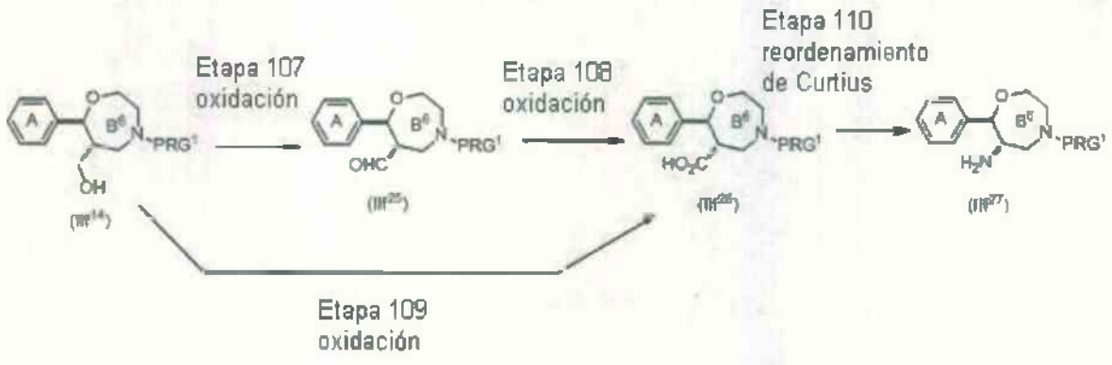
El compuesto (IIc^{14}) puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con las etapas 99, 100, 101, 102, 103, 104 y 105 sucesivamente en este orden. Las etapas mencionadas arriba pueden llevarse a cabo de la misma manera que en las etapas anteriormente mencionadas 97, 98, 17, 18, 10, 20 y 21. Como compuesto (XLVIII), puede utilizarse el compuesto obtenido en la etapa mencionada anteriormente 96. Los ejemplos de "grupo protector" para PRG^8 abarcan aquellos similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre los mismos, son preferibles un grupo ter-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo ter-butildifenilsililo (TBDPS) y similares.

En la etapa 106, el compuesto (IIc^{15}) puede prepararse mediante la eliminación del PRG^8. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 22.

El compuesto (IIc^{15}) así preparado puede ser convertida en diversos derivados mediante la combinación adecuada de, por ejemplo, los métodos análogos a las etapas anteriormente mencionadas 23-34.

[Preparación de los compuestos (IIf^{25}), (IIf^{26}) y (IIf^{27}), y derivados de los mismos]

El compuesto (IIf^{25}) (R es -CHO), el compuesto (IIf^{26}) (R es $-CO_2H$) y el compuesto (IIf^{27}) (R es $-NH_2$) que están abarcados en el compuesto (IIf) pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



en donde cada símbolo es como se definió en lo que precede.

En la etapa 107, el compuesto (IIf^{25}) puede prepararse mediante la oxidación del compuesto (IIf^{14}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la oxidación de DMSO descrita en: Tetrahedron, 34, 1651-1660 (1978) o mediante la oxidación de Dess-Martin descrita en Synthesis, 1271-1287 (1999).

En la etapa 108, el compuesto (IIf^{26}) puede prepararse mediante la oxidación del compuesto (IIf^{25}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Medicinal Chemistry, 35, 3135-3141 (1992).

En la etapa 109, el compuesto (IIf^{26}) también puede ser preparado mediante la oxidación directa del compuesto (IIf^{14}) sin intermedio del compuesto (IIf^{25}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método mediante la utilización del óxido de rutenio, que se describe en: Tetrahedron, 40, 2365-2380 (1948); o el método de la utilización del ácido crómico, que se describen: Comprehensive Organic Synthesis, 7, 251-289 (Pergamon Press, 1991).

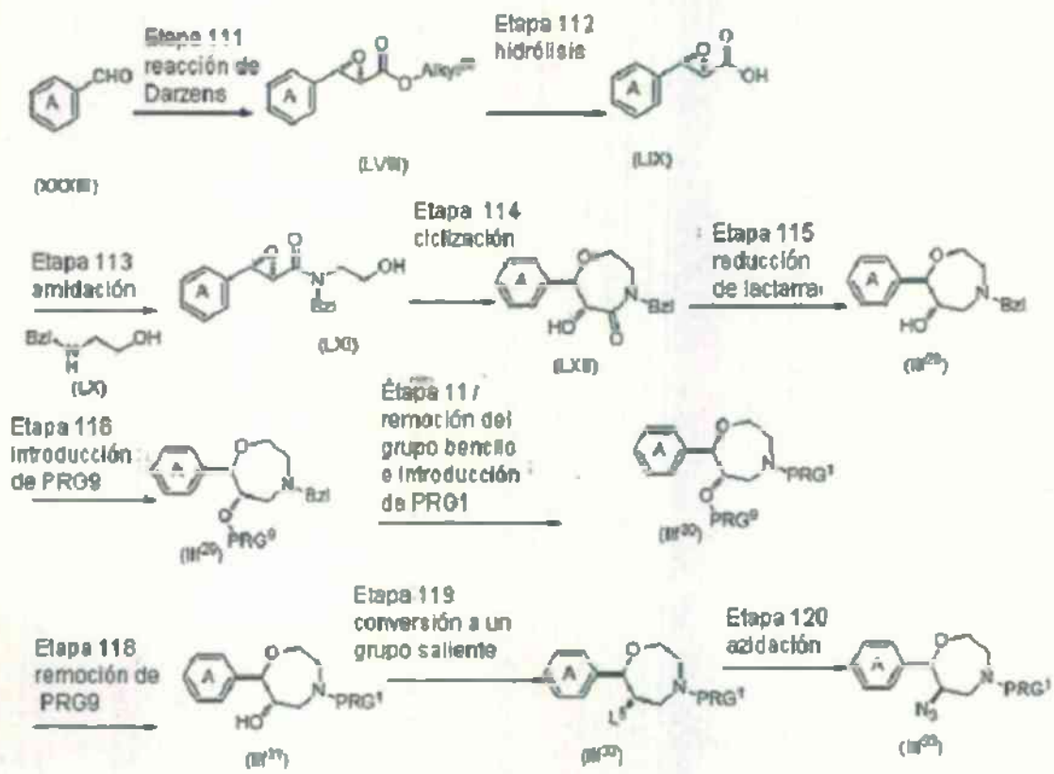
En la etapa 110, el compuesto (IIf^{27}) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIf^{26}) al reordenamiento

de Curtius. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Organic Reactions, 337-349 (1946), Journal of Organic Chemistry, 69, 6184-6201 (2004), o Chemical Communication, 514 (1979).

El compuesto (IIf^{27}) obtenido en la etapa puede ser sometido a amidación, o formación de urea, sulfonamida o sulfamida, de la misma manera que en las etapas 31, 32, 33 o 34.

[Preparación de los compuestos (IIf^{28}), (IIf^{29}), (IIf^{30}), (IIf^{31}), (IIf^{32}) y (IIf^{33}), y derivados de los mismos]

El compuesto (IIf^{28}) (R es -OH, y PRG^{1} es Bzl), el compuesto (IIf^{29}) (R es -OPRG^{9}, y PRG^{1} es Bzl), el compuesto (IIf^{30}) (R es -OPRG^{9}), el compuesto (IIf^{31}) (R es -OH), el compuesto (IIf^{32}) (R es -L^{5}) y el compuesto (IIf^{33}) (R es $-N_3$) que están abarcados en el compuesto (IIf) pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



en donde Alquil^{26} es un grupo alquilo C_{1-6}, PRG^{9} es un grupo protector, L^{5} es un grupo saliente, y los otros

símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

El compuesto (LXII) puede producirse, por ejemplo, a partir del compuesto (XXXIII) por intermedio de los compuestos (LVIII), (LIX) y (LXI) de acuerdo con las etapas 111, 112, 113 y 114 sucesivamente en este orden. Estas etapas pueden llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Synthesis, 15, 2549-2561 (2005).

La amidación en la etapa 113 también puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Fundamentals y Experiments of Peptide Synthesis] (Nobuo Izumiya et al.; Maruzen Co., Ltd.) . A título de agente de condensación a ser utilizado en la etapa, puede emplearse cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) descrito en: Tetrahedron, 57, 1551 (2001).

En la etapa 115, el compuesto (IIf^{28}) puede prepararse mediante la reducción de lactama del compuesto (LXII). La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 21.

En la etapa 116, el compuesto (IIf^{29}) puede prepararse mediante la introducción del grupo protector PRG^9. Los ejemplos del "grupo protector" para PRG^9 abarcan aquellos similares al grupo protector ejemplificado en la etapa 1. Entre los mismos, son preferibles un grupo ter-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo ter-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 60.

En la etapa 117, el compuesto (IIf^{30}) puede prepararse mediante la eliminación del grupo bencilo, y

seguidamente se introduce PRG^1. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 64.

En la etapa 118, el compuesto (IIf^{31}) puede prepararse mediante la eliminación del PRG^9. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 65. El compuesto (IIf^{31}) obtenido en la etapa puede ser sometido a la inversión de la configuración sobre el átomo de carbono al cual está unido el grupo hidroxilo, de acuerdo con el método descrito en: Organic Reactions, 42, 335-656 (1992), y el compuesto invertido utilizado puede ser utilizado para la etapa siguiente. El compuesto (IIf^{31}) y el compuesto invertido resultante también pueden ser convertidos, por ejemplo, en el correspondiente sea de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 3.

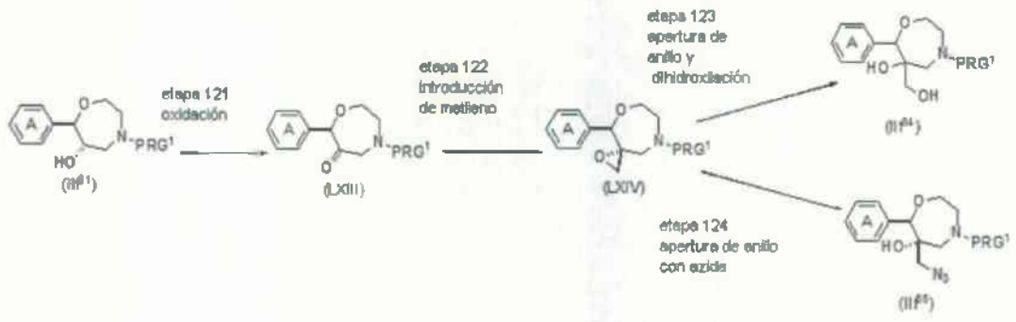
En la etapa 119, el compuesto (IIf^{32}) puede prepararse mediante la conversión del grupo hidroxi del compuesto (IIf^{31}) en el grupo saliente. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 11.

En la etapa 120, el compuesto (IIf^{33}) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIf^{32}) a azidación. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 27. En la etapa, es sabido que la configuración sobre el centro de reacción es generalmente invertida debido a la sustitución del grupo azida. E compuesto (IIf^{33}) obtenido en la etapa también puede ser convertido en la correspondiente amina, amida, urea, sulfonamida o sulfamida de la misma manera que en las etapas

anteriormente mencionadas 28, 31, 32, 33 o 34.

[Preparación de los compuestos (IIf^{34}), (IIf^{35}) y derivados de los mismos]

El compuesto (IIf^{34}) (R es $-CH_2OH$, el anillo B^6 tiene además un grupo hidroxi sobre la posición 6), y el compuesto (IIf^{35}) (R es $-CH_2N_3$, y el anillo B^6 tiene además un grupo hidroxi sobre la posición 6) que están abarcados en el compuesto (IIf) pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



en donde cada símbolo es como se definió en lo que precede.

En la etapa 121, el compuesto (LXIII) puede prepararse mediante la oxidación del grupo hidroxilo del compuesto (IIf^{31}). La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 107.

En la etapa 122, el compuesto (LXIV) puede prepararse mediante la introducción de metileno en el grupo carbonilo del compuesto (LXIII). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Tetrahedron, 57, 8983-8988 (2001) o en: Chemical Reviews, 97, 2341-2372 (1997).

En la etapa 123, el compuesto (IIf^{34}) puede prepararse sometiendo el grupo epoxi del compuesto (LXIV) a una reacción para abrir el anillo y a dihidroxilación. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el

método descrito en: Angewandte Chemie International Edition, 44, 734-737 (2005).

En la etapa 124, el compuesto (IIf^{35}) puede prepararse sometiendo el grupo epoxi del compuesto (LXIV) a una reacción para abrir el anillo, con una azida. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Synthesis, 19, 3108-3120 (2008). El compuesto (IIf^{35}) obtenido en la etapa puede ser convertido en la correspondiente amina, amida, urea, sulfonamida o sulfamida, de la misma manera que en las etapas anteriormente mencionadas 28, 31, 32, 33 o 34.

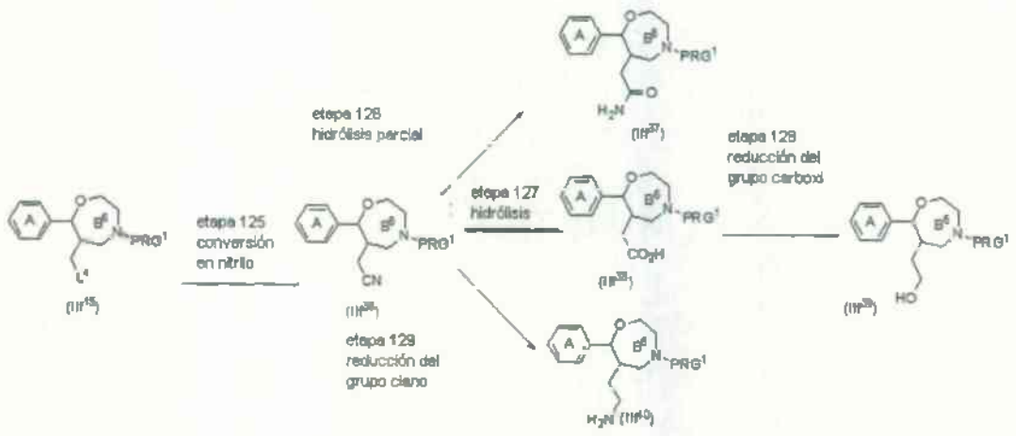
[Conversión del grupo R en el compuesto (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) en alcohol, amina, azida, éter, tioéter, sulfona, amida, urea, sulfonamida, sulfamida, éster o ácido carboxílico]

El método para la construcción de cada grupo R mostrado en la preparación de los compuestos mencionados arriba (IIa)-(IIf) también puede ser aplicado a la construcción de cualquier grupo R de los compuestos (IIa)-(IIf), siempre y cuando seda químicamente aceptable. Es decir, el método de la conversión de cada grupo R mostrado en la preparación de los compuestos mencionados arriba (IIa)-(IIf) en el correspondiente alcohol, amina, azida, éter, tioeter, sulfona, amida, urea, sulfonamida, sulfamida, éster o ácido carboxílico, puede ser utilizado para la preparación de cualquier de los compuestos (IIa)-(IIf).

Después de obtener los correspondientes compuestos (IIa)-(IIf), el objeto de los compuestos (Ia)-(If) puede prepararse, respectivamente, de acuerdo con las etapas anteriormente mencionadas 1, 4, 14, 35, 44 y 56.

[Adición de un carbono al grupo R en los compuestos

(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If)]



en donde cada símbolo es como se definió en lo que precede.

En la etapa 125, la adición de un carbono al grupo R puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la conversión del compuesto (IIf^{15}) en el correspondiente nitrilo. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Organic Chemistry, 25, 257 (1960).

En la etapa 126, el compuesto obtenido (IIf^{6}) puede ser convertido en la amida del compuesto (IIf^{37}) mediante hidrólisis parcial del grupo ciano del compuesto (IIf^{36}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 57, 4441-4444 (1992).

En la etapa 127, el compuesto (IIf^{36}) puede ser convertida al compuesto ácido carboxílico (IIf^{38}) mediante hidrólisis del grupo ciano del compuesto (IIf^{36}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento in Journal del American Chemical Society, 107, 7967 (1985).

En la etapa 128, el compuesto (IIf^{38}) puede

ser convertido en el alcohol del compuesto (IIf^{39}) mediante reducción del grupo carboxi del compuesto (IIf^{38}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Organic Synthesis, 64, 104 (1985) o Organic Reactions, 6, 469 (1951).

En la etapa 129, el compuesto (IIf^{36}) puede ser convertido en la amina del compuesto (IIf^{40}) mediante reducción del grupo ciano del compuesto (IIf^{36}). La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 9. Entre los mismos, es preferible el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 51, 4856 (1986) o en: Journal del American Chemical Society, 72, 876 (1950).

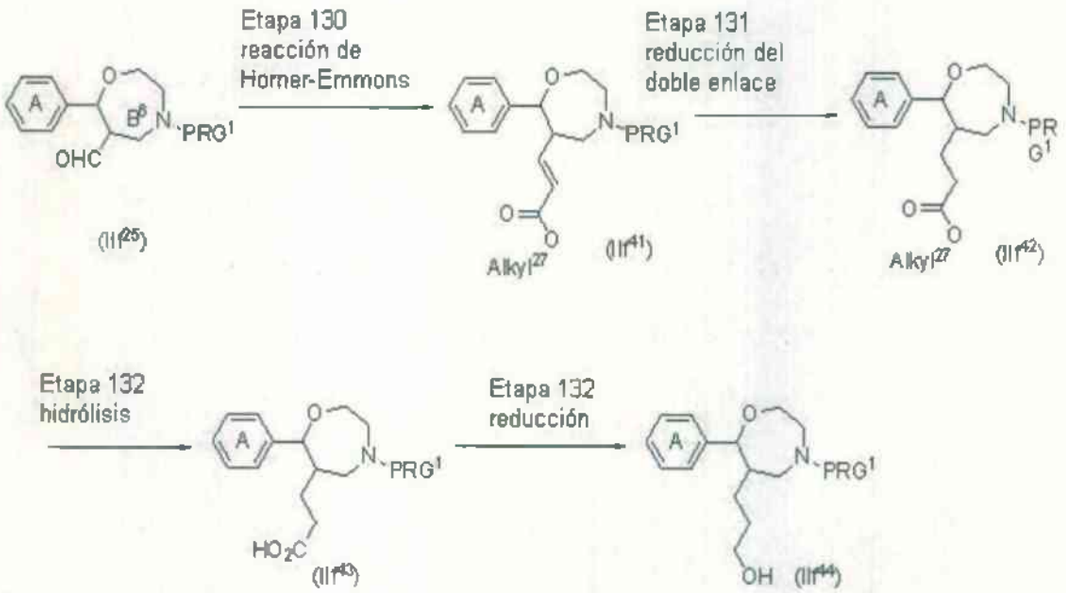
El compuesto ácido carboxílico (IIf^{38}), compuesto alcohol (IIf^{39}), compuesto amina (If^{40}), obtenidos, pueden ser convertidos de acuerdo con el método descrito en el documento en la presente descripción.

La adición mencionada arriba de un carbono al grupo R puede ser aplicada no solamente al compuesto (IIf) sino también a cualquiera de los compuestos (IIa)-(IIe), siempre y cuando sea químicamente aceptable.

Después de obtener los compuestos (IIa)-(IIf), puede prepararse el objeto de los compuestos, respectivamente, de acuerdo con las etapas mencionadas arriba 1, 4, 14, 35, 44 y 56.

[Adición de dos carbonos al grupo R en los

compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If)]



en donde Alquil^{27} es un grupo alquilo C_{1-6}, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

En la etapa 130, la adición de dos carbonos al grupo R puede llevarse a cabo, por ejemplo, sometiendo el compuesto (IIf^{25}) a la reacción de Horner-Emmons. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Chemical Reviews, 89, 863-927 (1989).

En la etapa 131, el compuesto obtenido (IIf^{41}) puede ser convertido en el compuesto éster mediante reducción del doble enlace del compuesto (IIf^{41}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Medicinal Chemistry, 35, 3135-3141 (1992) o en: Journal of Medicinal Chemistry, 50, 2651-2966 (2007).

En la etapa 132, el compuesto (IIf^{42}) puede ser convertido en el compuesto ácido carboxilico (IIf^{43}) mediante hidrólisis. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de

acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 50, 2128 (1985).

En la etapa 133, el compuesto (IIf^{43}) puede ser convertido en el compuesto alcohol (IIf^{44}) mediante reducción. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 128.

El compuesto (IIf^{42}) también puede ser convertido directamente en el compuesto alcohol (IIf^{44}) mediante reducción sin intermedio del compuesto (IIf^{43}). La "reducción del éster" puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 9.

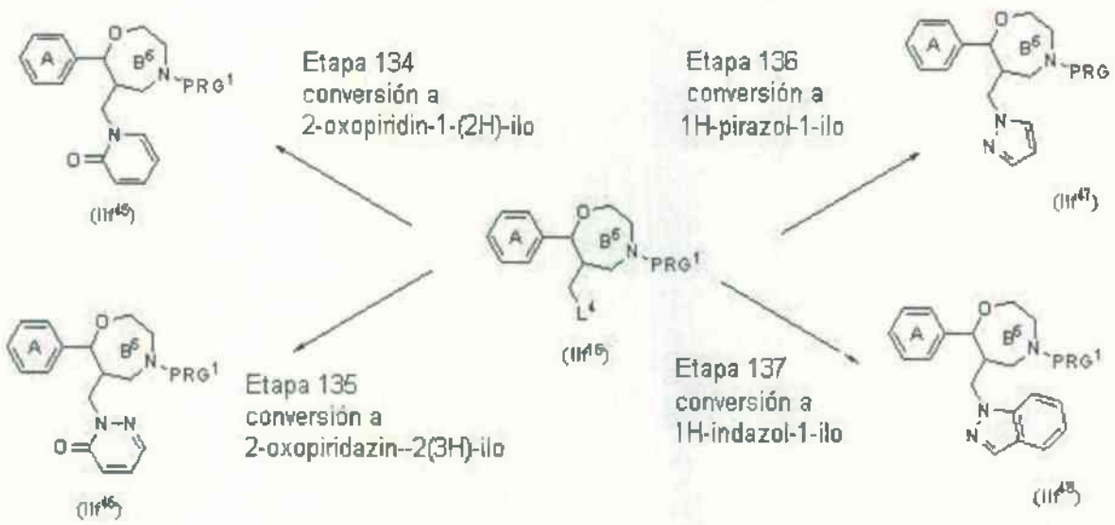
El compuesto ácido carboxilico (IIf^{43}) y el compuesto (IIf^{44}) obtenidos puede ser convertidos de acuerdo con el método descrito en la presente descripción.

La adición mencionada arriba de dos carbonos al grupo R puede ser aplicada no solamente al compuesto (IIf) sino también a cualquier de los compuestos (IIa)-(IIe), siempre y cuando sea químicamente aceptable.

Después de obtener los correspondientes compuestos IIa)-(IIf), los compuestos objeto (Ia)-(If) pueden prepararse, respectivamente, de acuerdo con las etapas anteriormente mencionadas 1, 4, 14, 35, 44 y 56.

[Diversos métodos de modificación del grupo R en los compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If)]

(1) Conversión a 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1, 2-oxopiridazin-2(3H)-ilo, 1H-pirazol-1-ilo o 1H-indazol-1-ilo



en donde cada símbolo es como se definió en lo que precede.

En la etapa 134, el compuesto (IIf^{45}) puede prepararse mediante la conversión del grupo saliente del compuesto (IIf^{15}) en 2-oxopiridin-1(2H)-ilo. El "2-oxopiridín-1(2H)-ilo" tiene opcionalmente uno o más sustituyente(s) adicionales. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 64, 950-953 (1999), Tetrahedron, 57, 607-616 (2001). Además, la etapa 134 puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la reacción de Mitsunobu descrita en: Organic Reactions, 42, 335-656 (1992).

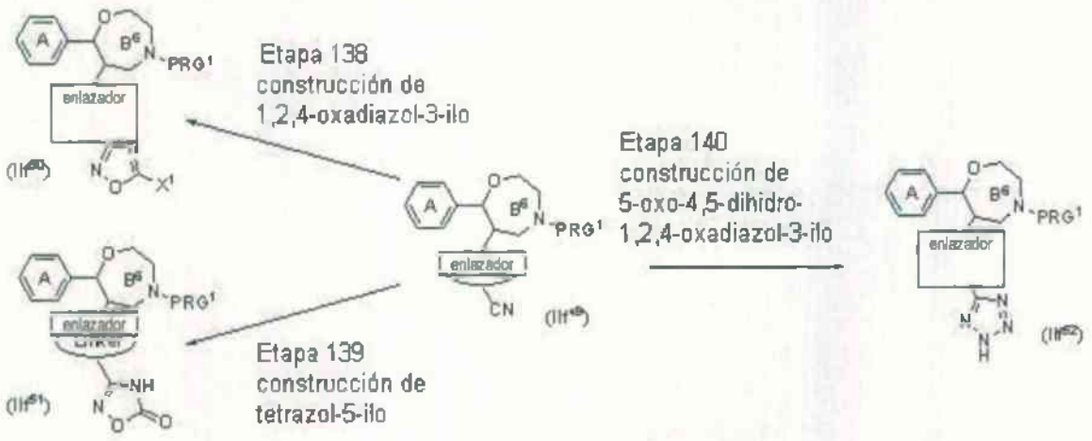
En la etapa 135, el compuesto (IIf^{46}) puede prepararse mediante la conversión del grupo saliente del compuesto (IIf^{15}) en 2-oxopiridazín-2(3H)-ilo. El "2-oxopiridazin-2(3H)-ilo" tiene opcionalmente uno o más sustituyente(s) adicionales. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 134.

En la etapa 136, el compuesto (IIf^{47}) puede prepararse mediante la conversión del grupo saliente del compuesto (IIf^{15}) en 1H-pirazol-1-ilo. El "1H-pirazol-1-ilo" tiene opcionalmente uno o más

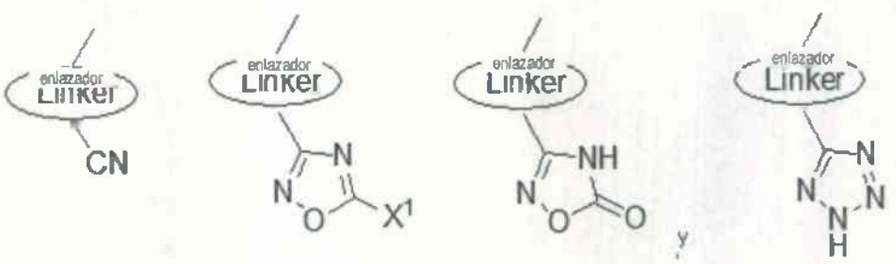
sustityentes adicionales. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 134.

En la etapa 137, el compuesto (IIf^{48}) puede prepararse mediante la conversión del grupo saliente del compuesto (IIf^{15}) en 1H-indazol-1-ilo. El "1H-indazol-1-ilo" tiene opcionalmente uno o más sustituyente(s) adicionales. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 134.

(2) Construcción de 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o tetrazol-5-ilo



en donde enlazador no está particularmente limitado siempre y cuando



están abarcados en R, X^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amida o un grupo carboxilo, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

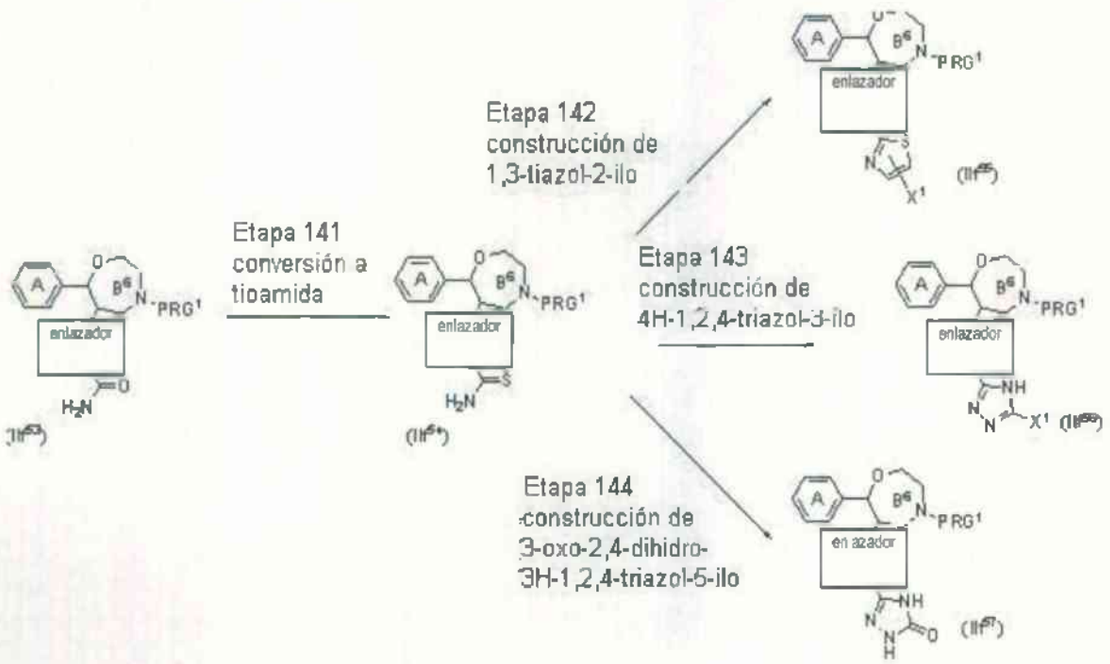
En la etapa 138, el compuesto (IIf^{50}) puede

prepararse mediante la conversión del grupo ciano del compuesto (IIf[49]) en 1,2,4-oxadiazol-3-ilo que tiene X^1 en la posición 5. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Bioorganic and Medicinal Chemistry, 12, 2815-2824 (2004).

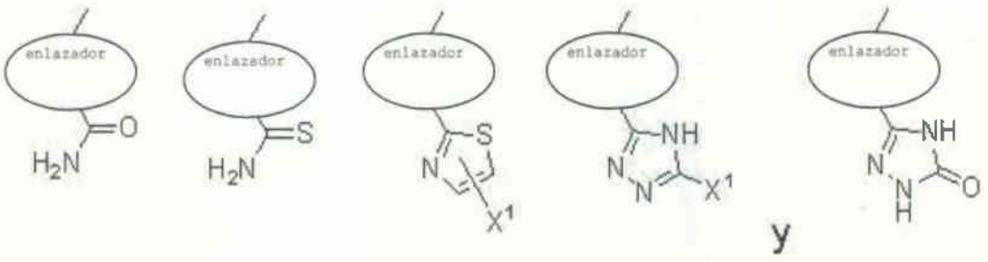
En la etapa 139, el compuesto (IIf[51]) puede prepararse mediante la conversión del grupo ciano del compuesto (IIf[49]) en 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2008-62905.

En la etapa 140, el compuesto (IIf[52]) puede prepararse mediante la conversión del grupo ciano del compuesto (IIf[49]) en tetrazol-5-ilo. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Advances in Heterocyclic Chemistry, 21, 323-435 (1977).

(3) Construcción de 1,3-tiazol-2-ilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo o de 3-oxo-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-5-ilo



en donde Linker' (enlazador) no tiene limitaciones particulares, siempre y cuando



están abarcados en R, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

Tanto 1,3-tiazol-2-ilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo y 3-oxo-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-5-ilo pueden se inducidos a partir de tioamida.

En la etapa 141, el compuesto (IIf^{54}) puede prepararse mediante la conversión del grupo amida del compuesto (IIf^{53}) en un grupo tioamida. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 66, 3459-3466 (2001).

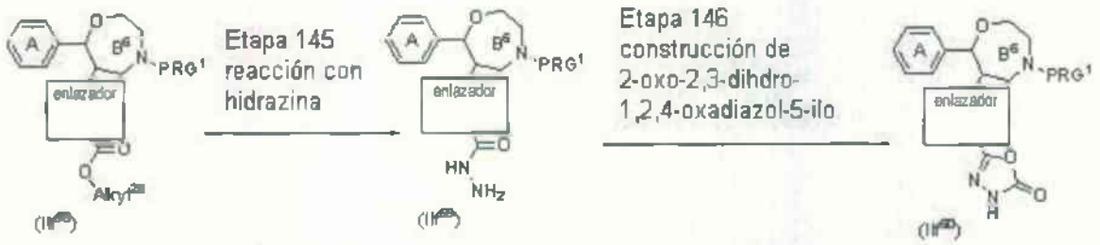
En la etapa 142, el compuesto (IIf^{55}) puede prepararse mediante la conversión del grupo tioamida del compuesto (IIf^{54}) en 1,3-tiazol-2-ilo. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Bioorganic and Medicinal Chemistry, 15, 6574-6595 (2007).

En la etapa 143, el compuesto (IIf^{56}) puede prepararse mediante la conversión del grupo tioamida del compuesto (IIf^{54}) en 4H-1,2,4-triazol-3-ilo. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 14, 817-821 (2004).

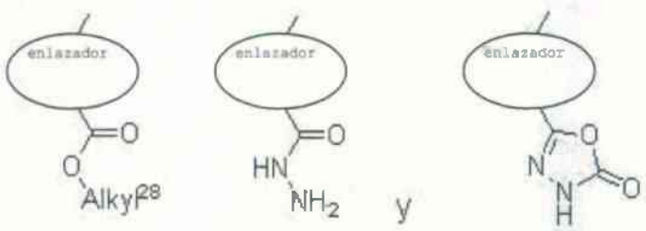
En la etapa 144, el compuesto (IIf^{57}) puede prepararse mediante la conversión del grupo tioamida del

compuesto (IIf[54]) en 3-oxo-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-5-ilo. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Heterocyclic Chemistry, 18, 79-83 (1981).

(4) Construcción de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-5-ilo



en donde Linker'' (enlazador) no presenta limitaciones particulares siempre y cuando

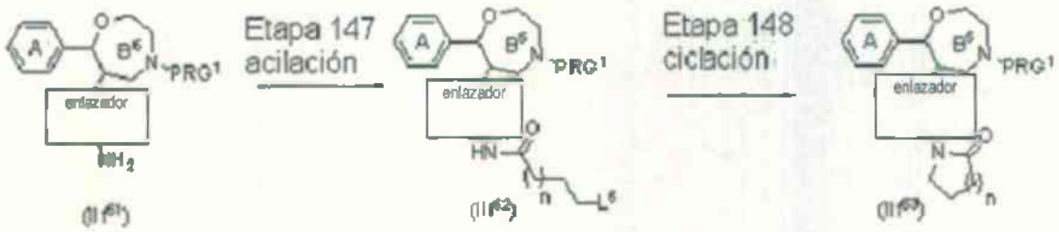


estén comprendidos en R, Alquil[28] es un grupo alquilo C_{1-6}, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

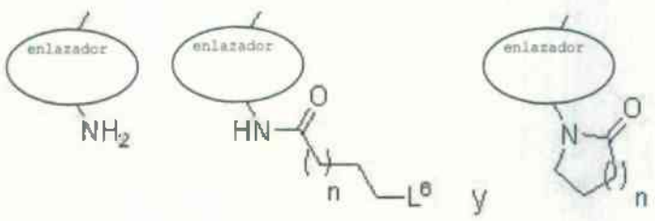
En la etapa 145, el compuesto (IIf[59]) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (IIf[58]) con hidrazina. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Bioorganic and Medicinal Chemistry, 18, 5007-5015 (2010).

En la etapa 146, el compuesto (IIf[60]) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIf[59]) a ciclación. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Organic Letters, 10, 1755-1758 (2008).

(5) Construcción del anillo lactama



en donde Linker''' (enlazador) no presenta limitaciones particulares siempre y cuando



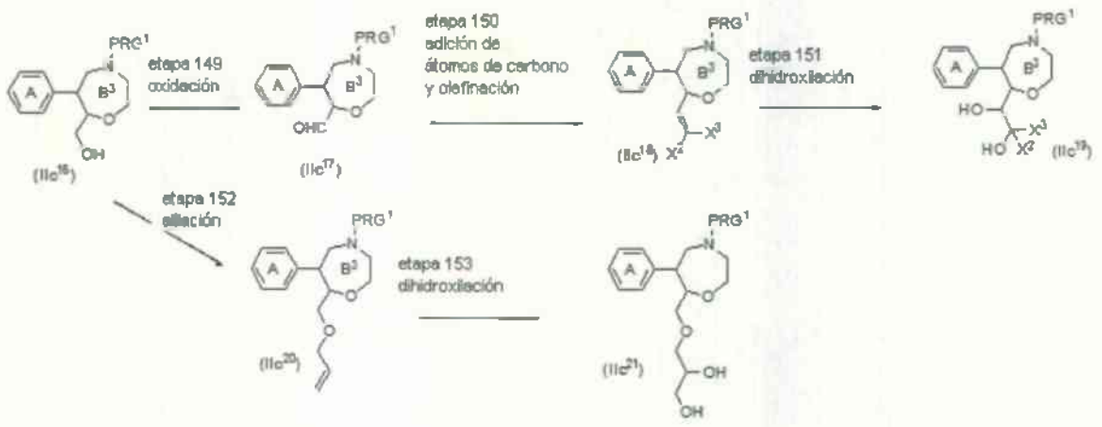
estén comprendidos en R, L^6 es un grupo saliente, n es cualquier número entero de 1 a 5, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

En la etapa 147, el compuesto (IIf^{62}) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIf^{61}) a acilación. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 18. Para la "acilación", se selecciona un grupo acilo que tenga un grupo saliente L^6 en la terminal. Los ejemplos de "grupo saliente L^6" son aquellos similares al grupo saliente ejemplificado en la etapa 11 mencionada anteriormente. Entre los mismos, son preferibles un átomo de cloro y un átomo de bromo.

En la etapa 148, el compuesto (IIf^{63}) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIf^{62}) a ciclación. La etapa puede efectuarse en términos generales en la presencia de una base. Los ejemplos de "base" son aquellos similares a la base ejemplificada en la etapa mencionada anteriormente 5. Entre las mismas, son preferibles el hidruro de sodio, el

ter-butóxido de sodio y el hidróxido de sodio.

(6) Conversión a 1,2-diol



en donde X^2 y X^3 son, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyente (s), un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

En la etapa 149, el compuesto (IIc^{17}) puede prepararse mediante la oxidación del grupo hidroxilo del compuesto (IIc^{16}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante oxidación de DMSO tal como la oxidación de Swern, la oxidación de Moffat, la oxidación de Corey-Kim y similares, la oxidación de Ley mediante la utilización del TPSP (tetrapropilammonium perruthenate, perurtenato de tetrapropilamonio), o mediante la oxidación mediante la utilización del reactivo de Dess-Martin, y similares. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Organic Reactions, 39, 297-572 (1990) para la oxidación de Swern, Aldrichimica Acta, 23, 13-19 (1990) para la oxidación de Ley, Journal of the American Chemical Society, 126, 320-328 (2004) para la reacción de Dess-Martin, y similares.

En la etapa 150, el compuesto (IIc^{18}) puede

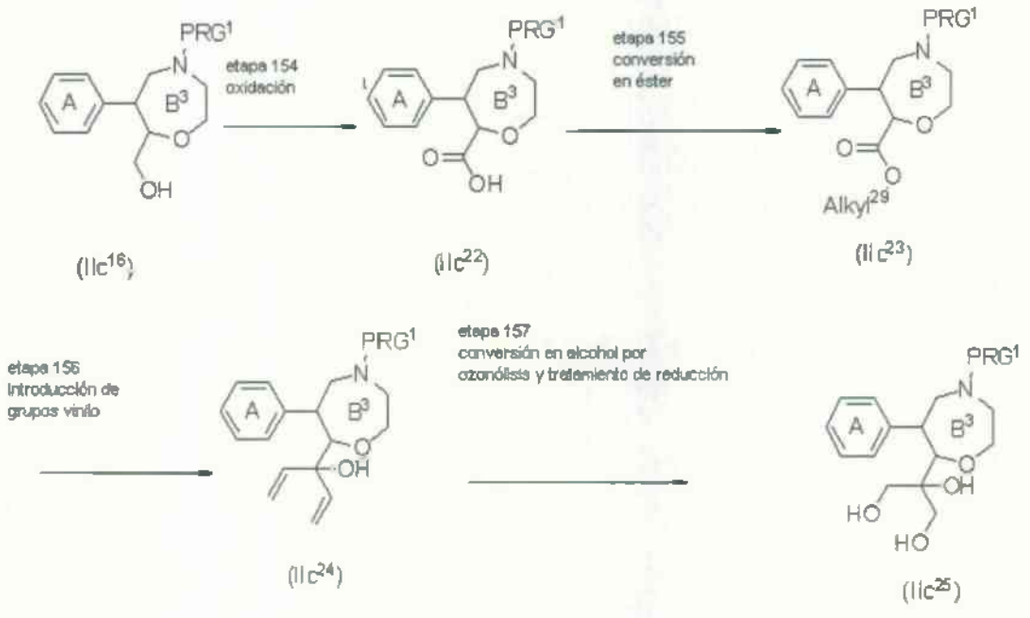
prepararse sometiendo el compuesto (IIc^{17}) a la adición de uno o más carbonos y olefinación. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la reducción de Wittig, la reacción de Horner-Emmons, la reacción de Peterson y similares. La reacción de Wittig puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Organic Reactions, 14, 270-490 (1965) y similares.

En la etapa 151, el compuesto (IIc^{19}) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIc^{18}) a dihidroxilación. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método mediante la utilización de tetraóxido de osmio, que se describe en: Chemical Reviews, 80, 187-213 (1980). El tetraóxido de osmio soportado por un polímero, que se describe en: Synthesis 45 (1989) y similares, puede ser utilizado como un catalizador. Además, puede llevarse a cabo la dihidroxilación asimétrica descrito en: Tetrahedron: Asymmetry 3, 1317-1349 (1992) y similares.

En la etapa 152, el compuesto (IIc^{20}) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIc^{16}) a alilación. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento in Tetrahedron, 53, 17501-17512 (1997).

En la etapa 153, el compuesto (IIc^{21}) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIc^{20}) a dihidroxilación La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionada 151.

(7) Conversión a 1,2,3-triol



en donde Alquil^{29} es un grupo alquilo C_{1-6}, y los otros símbolos son, cada uno de ellos, como se definió en lo que precede.

En la etapa 154, el compuesto (IIc^{22}) puede prepararse mediante la oxidación del compuesto (II^{16}). La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con una oxidación convencional de ácido carboxílico, tal como la oxidación de Jones y similares. Entre los mismos, es preferible el método mediante la utilización del catalizador rutenio, descrito en: Tetrahedron Letters 33, 2307-2310 (1992) o similares. La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa anteriormente mencionadas 107-108.

En la etapa 155, el compuesto (IIc^{23}) puede prepararse mediante la conversión del ácido carboxílico del compuesto (II^{22}) en una parte éster. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la reacción de esterificación de Fischer descrita en: Organic Synthesis Collective Volume 1, 241 (1941) y similares, la alquilación mediante la utilización de un haluro de alquilo que se

describen: the Journal of Organic Chemistry, 50, 2668 (1985) y similares, o la metilación mediante la utilización de diazometano que se describe en: Journal of Organic Chemistry, 50, 2323 (1985).

En la etapa 156, el compuesto (IIc^{24}) puede prepararse mediante la introducción de dos grupos vinilo en el grupo éster del compuesto (II^{23}). La etapa puede llevarse a cabo añadiendo y haciendo reaccionar dos o más equivalentes de un compuesto vinilo metal al compuesto (II^{23}). El compuesto vinilo metal a ser utilizado es preferentemente un reactivo de Grignard tal como bromuro y similares, o vinil-litio. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 65, 5817-5822 (2000) y similares. La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de cloruro de cerio (II), descrito en: Organic Letters, 3, 671-674 (2001).

En la etapa 157, el compuesto (IIc^{25}) puede prepararse sometiendo el compuesto (II^{24}) a ozonólisis, y seguidamente se trata el compuesto resultante con un agente reductor. La etapa puede llevarse a cabo aislando el compuesto intermedio aldehído producido por la ozonólisis, y seguidamente se reduce el compuesto intermedio. Sin embargo, es preferible llevar a cabo la etapa mediante la reducción del compuesto intermedio aldehído sin aislación en el mismo sistema. Los ejemplos del "agente reductor" abarcan aquellos similares al agente reductor ejemplificado en la etapa 9. Entre los mismos, es preferible el borhidruro de sodio. La etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en: Journal of Organic Chemistry, 61, 3999-4006 (1996).

Los diversos métodos de modificación del grupo R mostrados en (1) - (7) anteriormente mencionados, también pueden aplicarse a la modificación del grupo R en cada uno de los compuestos (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) y (IIf).

Después de obtener los correspondientes compuestos (IIa)-(IIf), es posible preparar los compuestos objeto I(a)-(If), respectivamente, de acuerdo con las etapas anteriormente mencionadas 1, 4, 14, 35, 44 y 56.

Cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de un compuesto libre, se lo puede convertir en la sal objeto mediante un método de por si conocido o mediante un método análogo al mismo. Cuando se lo obtiene como una sal, se los puede convertir en sal objeto mediante un método de por si conocido o mediante un método análogo al mismo.

El compuesto (I) preparo mediante un metal tal puede ser aislado y purificado mediante medios de separación convencionales, tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un isómero posicional o un rotámero, los mismos también quedan abarcados en el compuesto (I), y cada uno de ellos puede obtenerse comino un producto individual mediante un método de síntesis y un método de separación (por ejemplo, concentración, extracción mediante solvente, cromatografía de columna, recristalización, etc.), de por si conocidos. por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto a partir del compuesto se halla también abarcado en el compuesto (I).

Los isómeros ópticos pueden prepararse mediante métodos de por si conocidos. Para ser específicos, se

utiliza un compuesto intermedio sintético ópticamente activo, o el producto racemato final es sometido a resolución óptica de acuerdo con un método convencional, con lo que se obtuvieron un isómero óptico.

El método de la resolución óptica puede ser un método de por si conocido, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómeros, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

Un método en donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.)., que se separa mediante un método de recristalización fraccionada, y si se desea se obtiene un isómero óptico libre mediante una etapa de neutralización.

2) Método de columna quiral

Un método en donde se aplica un racemato o una sal del mismo a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quiral) de manera de permitir la separación. En el caso de una cromatografía de líquido, por ejemplo, se aplica una mezcla de los isómeros ópticos a columnas quirales tales como ENANTIO-OVM (fabricadas por Tosoh Corporation), CHIRAL series (fabricadas por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y se desarrolla con agua, diversos amortiguadores (por ejemplo, amortiguador fosfato, etc.) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoracético, dietilamina, etc.) solo o en forma de una mezcla a efectos de

separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, se utilizan columnas tales como CP-Chirasil-DeX CB (fabricadas por GL Sciences Inc.) y similares, para permitir la separación

3) Método de diastereómeros

Un método en donde se prepara una mezcla racémica en forma de una mezcla diastereomérica mediante reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se transforma en una sola sustancia mediante un método de separación típico (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares, y es sometida a un tratamiento químico tal como hidrólisis y similares para separar una parte reactiva ópticamente activa, con lo que se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene hidroxi, o amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-metoxiacético) y similares son sometidos a una reacción de condensación de manera de obtener diastereómeros en la forma de éster o en la forma de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo ácido carboxílico, este compuesto y un reactivo amina o alcohol, ópticamente activos, son sometidos a una reacción de condensación de manera de obtener diastereómeros en forma de amida o en la forma de Ester, respectivamente. El diastereómero separado es convertido en un isómero óptico del compuesto original mediante hidrólisis ácida o hidrólisis de base.

El compuesto (I) puede ser un cristal simple, o una mezcla de una pluralidad de formas de cristales. Por otra

parte, el compuesto (I) puede ser un cocristal.

Los cristales del compuesto (I) pueden prepararse mediante cristalización del compuesto (I) de acuerdo con métodos de cristalización de por si conocidos.

Los ejemplos de métodos de cristalización incluyen un método de cristalización a partir de una solución, un método de cristalización a partir de vapor, un método de cristalización a partir de los materiales fundidos y similares.

La "cristalización a partir de una solución" es típicamente un método consistente en desplazar un estado no saturado a estado supersaturado mediante la variación de factores que intervienen en la solubilidad de los compuestos (composición del solvente, pH, temperatura, intensidad iónica, estado redox, etc.) o la cantidad de solvente. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (un método de difusión, un método de electrolisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de flujo, y similares. Los ejemplos del solvente a ser utilizado incluyen los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ejemplo, dietil éter, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetil sulfóxido, etc.), amidas ácidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.), esteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcoholes (por

ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua y similares. Estos solventes se utilizan solos o en una combinación de dos o más en una relación adecuada (por ejemplo, 1:1 a 1:100 (una relación volumétrica). Cuando sea necesario puede utilizarse un cristal simiente.

Los ejemplos de "cristalización a partir de vapor" incluyen un método de vaporización (un método de tubo sellado, un método de corriente de gas), un método de reacción en fase de gas, un método de transporte químico, y similares.

Los ejemplos del "cristalización a partir de los materiales fundidos" incluyen un método de congelación normal (un método de Czockralski, un método de gradiente de temperaturas y un método de Bridman, etc.), un método de fusión en zona y un método de flotación, etc.),un método de crecimiento especial (un método VLS y un método de epitaxi en fase líquida, etc.), y similares.

Es preferible que los ejemplos del método de cristalización incluyan un método para disolver el compuesto (I) en un solvente adecuado (por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, etc., y similares) a una temperatura de 20 a 120°C, seguido por enfriamiento a una temperatura no superior a la temperatura de disolución (por ejemplo, de 0 a 50°C, preferentemente de 0 a 20°C), y similares.

Los cristales así obtenidos del compuesto (I) pueden aislarse, por ejemplo, mediante filtración y similares.

Un método para el análisis del cristal obtenido es por lo general un método de análisis de cristal mediante difracción de rayos X en polvo. A título de método para

determinar la orientación de los cristales también es posible emplear un método mecánico o un método óptico, y similares.

El compuesto (I) puede ser un cocristal o sal cocristalina, farmacéuticamente aceptables. En este caso, las expresiones cocristal o sal cocristalina se refiere a una sustancia cristalina constituida por dos o más tipos de sólidos específicos a temperatura ambiente, cada una de las cuales tiene diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopia, solubilidad, estabilidad, etc.). El cocristal o la sal cocristalina pueden prepararse mediante un método de cocristalización de por si conocido.

El cristal del compuesto (I) obtenido mediante la preparación arriba descrita presenta una elevada pureza, elevada calidad, y una baja higroscopia, no se desnaturaliza ni siquiera después de una conservación a largo plazo bajo condiciones generales, y es extremadamente superior en cuanto a estabilidad. Por otra parte, es también superior en cuanto a sus propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia, etc.) y es sumamente útil como un agente farmacéutico.

En la presente descripción, la rotación específica ($[\alpha]_D$) implica, por ejemplo, una rotación específica medida usando un polarímetro (JASCO, polarímetro P-1030 (N.° AP-2)), y similares.

En la presente descripción, el punto de fusión implica un punto de fusión medido usando, por ejemplo, un aparato de punto de microfusión (YANACO, MP-500D), un aparato de DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO,

EXSTAR6000), y similares.

Un profármaco del compuesto (I) implica un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; y un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido a ácido gástrico, etc. Un profármaco para el compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación [por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilation o ter-butilación, etc.]; un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxi en compuesto (I) a una esterificación o amidación [por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxi en compuesto (I) a una etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación,

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificación, ciclohexiloxicarboniletilesterificación o metilamidación, etc.}, y similares. Estos compuestos se pueden preparar a partir del compuesto (I) por medio de un método conocido *per se*.

Un profármaco para el compuesto I) también puede ser uno que se convierte el compuesto (I) bajo una condición fisiológica, tal como aquellas descritas en: IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo o de un profármaco del mismo (que en lo que sigue se abrevia a veces como "el compuesto de la presente invención") tiene una actividad superior para la reabsorción de monoaminas (serotonina, norepinefrina, dopamina etc.).

Además, el compuesto de la presente invención es de baja toxicidad y es seguro. En particular, es útil por cuanto no presenta fototoxicidad.

El compuesto (I) o una de sus sales también se puede usar como un trazador en la tomografía de emisión de positrones (PET) una vez rotulado con un radionúclidos emisor de positrones tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O, ^{13}N, y similares.

Por ello, el compuesto de la presente invención actúa como una sustancia que tiene una actividad inhibidora de la reabsorción de los neurotransmisores de monoaminas serotonina, norepinefrina, dopamina etc.) En un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano y similares), inhibe la reabsorción del neurotransmisor de monoamina, y mejora los síntomas de las enfermedades psiconeuróticas tales como la depresión,

ansiedad y similares.

Además, el compuesto de la presente invención actúa como una sustancia que tiene una actividad inhibidora de las monoaminas (serotonina, norepinefrina, dopamina etc.) en un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano y similares), inhibe la reabsorción de las monoaminas, y mejora los síntomas del tracto urinario inferior tales como la incontinencia urinaria bajo estrés y similares.

Ya que el compuesto de la presente invención tiene propiedades superiores como producto farmacéutico, tales como una baja toxicidad, pocos efectos secundarios y similares, es útil para, por ejemplo la profilaxis o tratamiento de las siguientes enfermedades:

(1) enfermedades neurológicas centrales

(a) enfermedades psiconeuróticas [por ejemplo, depresión (por ejemplo, depresión mayor, depresión por enfermedad cerebrovascular, depresión estacional, depresión causada por medicamento, depresión por VIH, etc.), ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, etc.), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés), trastorno bipolar, manía, depresión repetitiva, trastornos afectivos de estado de animo prolongados (por ejemplo, ciclotimia, distimia, etc.), neurosis depresiva, trastorno del sueño, trastorno rítmico circadiano, trastorno de ingesta, adicción a las drogas, síndrome premenstrual, autismo, trastorno de estado emocional debido a menopausia, demencia senil, disfunción cognitiva

moderada, narcolepsia, trastorno psicofisiólogico, depresión maniaca, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), esquizofrenia, neurosis de ansiedad, neurosis obsesiva, trastorno emocional y trastorno del movimiento asociado con apoplejía cerebral o trastorno cerebrovascular, etc.]

(b) enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, fibrosis muscular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno de estado emocional asociado con enfermedad neurodegenerativa, etc.)

(2) diversos dolores (por ejemplo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, fibromialgia, etc.)

(3) síntomas del tracto urinario inferior (por ejemplo, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria mixta, dolor de órgano pélvico, trastornos de urinación tales síntoma de tracto urinario inferior asociado con cistitis intersticial y similares, síntoma de tracto urinario inferior en varones, etc...)

(4) prolapso de órgano pélvico (prolapso de pared anterior de vagina, prolapso de pared posterior de vagina, prolapso uterino, prolapso vaginal apical, prolapso rectal (rectocele), enterocele, cistocele, uretocele etc.)

(5) otras enfermedades [por ejemplo, trastornos climatéricos, diabetes, obesidad, INBS, RLS (síndrome de las piernas inquietas), síndrome de fatiga crónica, PMS (siglas para síndrome premenstrual), FD (siglas para dispepsia funcional), incontinencia fecal, enfermedad del sistema digestivo, abstención de fumar, diversas dependencias).

El compuesto de la presente invención es útil como

un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, y es particularmente útil como un fármaco profiláctico terapéutico para la depresión, ansiedad, trastorno de hiperactividad de déficit de atención, incontinencia urinaria por estrés o incontinencia urinaria mixta. Dado que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la reabsorción contra la serotonina, norepinefrina y dopamina, es útil como triple inhibidor de la reabsorción. Dado que el compuesto (I') de la presente invención tiene una actividad de reabsorción de la norepinefrina, es útil como un inhibidor de la reabsorción de la norepinefrina.

En la presente invención, la expresión "inhibidor de la reabsorción de monoaminas" significa un inhibidor de la reabsorción de por lo menos una monoamina seleccionada entre serotonina, norepinefrina y dopamina, que son neurotransmisores. Los ejemplos de "inhibidor de la reabsorción de monoaminas" incluyen el inhibidor de la reabsorción de la serotonina, el inhibidor de la reabsorción de la norepinefrina, el inhibidor de la reabsorción de la dopamina, el inhibidor de la reabsorción de la serotonina-norepinefrina, el inhibidor de la reabsorción de la norepinefrina-dopamina, el inhibidor de la reabsorción de la serotonina-dopamina, y el inhibidor de la reabsorción de la serotonina-norepinefrina-dopamina.

Es posible utilizar un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención, en forma simple o en la forma de una composición farmacéutica preparada de acuerdo con un método de por si conocido tal como un método para la producción de preparaciones farmacéuticas (por ejemplo, el método descrito en the Japanese Pharmacopoeia etc.) mediante

el mezclado del compuesto con vehículos farmacéuticamente aceptables de manera de obtener, por ejemplo, comprimidos (lo que incluye comprimido recubiertos de azúcar, comprimidos sublinguales, comprimidos oralmente desintegrables, comprimidos bucales y similares), píldoras, polvos, gránulos, capsulas (lo que incluye cápsulas blandas, microcápsulas), troches, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata, preparaciones de liberación prolongada, microcápsulas de liberación prolongada), aerosoles, películas (por ejemplo, películas oralmente desintegrables, películas mucosales adhesivas), inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales), inyecciones por goteo, preparaciones de tipo absorción transdérmica, ungüentos, lociones, preparaciones adhesivas, supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales), pellas, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalantes), gotas oftálmicas y similares. Es posible producir una preparación de liberación prolongada de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-H9-263545.

El medicamento que contiene el compuesto de la presente invención puede ser administrado de manera segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, intratumoral, administración proximal al tumor, administración directa a una lesión y similares).

En las preparaciones de la presente invención, el

contenido del compuesto de la presente invención varía en función de las formas de las preparaciones, pero por lo general se halla en el orden de 0.01 a 100 % en peso, preferentemente de 0.1 a 50 % en peso, más preferentemente de 0.5 a 20 % en peso, en forma del contenido del compuesto de la presente invención referido al peso total de cada preparación.

Si bien la dosis varía en función del tipo de compuesto de la presente invención, vía de administración, síntomas, edad de los pacientes y similares, es por ejemplo, de aproximadamente 0.005 - 50 mg, preferentemente de aproximadamente 0.05 - 10 mg, más preferentemente de aproximadamente 0.2 - 4 mg, en forma del compuesto de la presente invención por 1 kg de peso corporal por día para la administración oral, a un paciente adulto con depresión, ansiedad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria bajo estrés o incontinencia urinaria mixta, que puede administrarse en 1 a 3 porciones divididas.

Si la composición farmacéutica de la presente invención es una preparación de liberación prolongada, la dosis de misma varía en función del tipo y contenido del compuesto de la presente invención, forma de dosificación, duración prolongada de la liberación del fármaco, animal sujeto de la administración (por ejemplo, mamíferos tales como ser humano, rata, ratón, gato, perro, conejo, bovino, porcino y similares), y el objeto de la administración. Para la aplicación mediante administración parenteral, por ejemplo, sólo es necesario liberar aproximadamente de 0.1 - aproximadamente 100 mg del compuesto de la presente invención

a partir de la preparación administrada en una semana.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables, anteriormente mencionados, incluyen los excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa, sucrosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona y similares), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y similares), desintegrantes (por ejemplo, calcio carboximetilcelulosa, talco y similares), diluyentes (por ejemplo, agua para inyecciones, solución salina y similares), aditivos (por ejemplo, estabilizantes, agentes de conservación, colorantes, saborizantes, adyuvantes para la disolución, emulsionantes, agentes amortiguadores, agentes de isotonicidad y similares) y similares.

Para la formulación de manera de manera de obtener un inyectable, por ejemplo, el compuesto de la presente invención se formula en una suspensión acuosa con un agente de dispersión (por ejemplo, un surfactante tal como Tween 80, HCO-60 y similares, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa, alginato de sodio, ácido hialurónico y similares, polisorbato, etc.), agentes de conservación (por ejemplo, metilparabén, propilparabén, etc.), agente isotónico por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, etc.), amortiguador (por ejemplo, carbonato de calcio, etc.), ajustador del pH (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio, etc.) y similares, de manera de obtener una inyectable para su uso real. Además, es posible obtener una

suspensión aceitosa dispersando el compuesto de la presente invención junto con aceite vegetal tal como aceite de sésamo, aceite de maíz y similares o una mezcla de las mismas con un fosfolípido tal como lecitina y similares, o triglicérido de cadena media (por ejemplo, migliol 812 etc.) de manera de obtener un inyectable listo para utilizar.

El fármaco profiláctico o terapéutico de la presente invención también puede utilizarse junto con otro medicamento.

Los ejemplos de fármaco que pueden mezclarse o utilizarse con el compuesto de la presente invención (designados de ahora en más, por brevedad, como "fármacos concomitantes") incluyen los siguientes:

(1) Fármacos profilácticos o terapéuticos para otras enfermedades neurológicas centrales:

Fármacos terapéuticos para la depresión, fármacos terapéuticos para la ansiedad (por ejemplo, benzodiazepinas tales como clordiazepoxide, diazepam, potasio clorazepato, lorazepam, clonazepam, alprazolam y similares), fármacos estabilizadores del estado emocional por ejemplo, carbonato de litio, etc.), antagonistas de 5-HT2 (por ejemplo, nefazodona, etc.), agonistas de 5-HT1A (por ejemplo, tandospirona, buspirona, gepiron etc.), antagonistas de CRF (por ejemplo, pexacerfont etc.), agonistas de β3 (por ejemplo, amibegron etc.), agonistas de melatonina (por ejemplo, ramelteon, agomelatina, etc.), antagonistas de α2 (por ejemplo, mirtazapina, setiptilina etc.), antagonistas de NK2(por ejemplo, saredutant etc.), antagonistas de (por ejemplo, mifepristona, etc.), antagonistas de NK-1 (por ejemplo, casopitant, orvepitant etc.), fármacos terapéuticos

para la esquizofrenia por ejemplo, clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, aripiprazol, quetiapina, olanzapina, risperidona, etc.), inhibidores de acetilcolinerasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galanthamina, zanapezil etc.), antagonistas de NMDA (por ejemplo, memantina, etc.), inhibidores de la producción, secreción, acumulación y/o deposición de la proteína beta amiloide [inhibidor de la β secretasa, y agente de acción inhibidora de la gamma secretasa, agentes de acción inhibidora de la coagulación de la proteína β amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-A-H11-514333), PPI-558 (JP-A-2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacuna β amiloide, enzima de degradación de la beta amilida, etc.], fármacos de activación de la función del cerebro (por ejemplo, aniracetam, nicergolina, etc.), fármacos terapéuticos para la enfermedad de Parkinson [por ejemplo, agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadita, etc.), inhibidores de COMT (por ejemplo, entacapona, etc.)], fármacos terapéuticos para el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (por ejemplo, modafinil etc.), fármacos terapéuticos para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, factor neurotrófico, etc.), fármacos terapéuticos para el insomnio (por ejemplo, etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, indiplon, etc.), fármacos terapéuticos para la narcolepsia (por ejemplo, modafinil, etc.), fármacos anticitosina (inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa, etc.), fármacos esferoidales (por ejemplo, dexamethasona, hexestrol, cortisona acetato, etc.) y similares.

(2) Fármacos profilácticos o terapéuticos para otros casos de incontinencia urinaria bajo estrés

Agonistas de receptor adrenalina α1 (por ejemplo, efedrina clorhidrato, midodrina clorhidrato, etc.), agonistas de receptor adrenaline β2 (por ejemplo, clenbuterol etc.), sustancia inhibidora de la reabsorción de epinefrina, sustancias inhibidoras de la reabsorción de norepinefrina y serotonina (por ejemplo, duloxetina etc.), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina clorhidrato, etc.), fármacos anticolinérgicos o estimulantes de músculos lisos (por ejemplo, oxibutinin clorhidrato, propiverina clorhidrato, celimeverina clorhidrato, etc.), fármacos hormonales femeninos (por ejemplo, estrógeno conjugado (premarin), estriol etc.) etc.

(3) Agentes para tratar la diabetes

Preparaciones de insulina [por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas de páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante una técnica de ingeniería genética en la que se utiliza Escherichia coli o una levadura; insulina zinc; insulina de protamina zinc; un fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1, etc.)], sensibilizantes de insulina (por ejemplo, pioglitazona clorhidrato, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011, etc.), inhibidores de α-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidas (por ejemplo, phenformin, metformin, buformin, etc.), sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida,

glilopiramida, glimepirida, etc.) y otros secretágogos de insulina (por ejemplo, repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su sal de calcio hidratada, GLP-1, nateglinida, etc.), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, etc.), agonistas β3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosin fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de la glicógeno fosforilasa, glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de glucagon, etc.), inhibidores de SGLT (sodium-glucose cotransporter, cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, etc.) y similares.

(4) Agentes para tratar complicaciones diabéticas

Inhibidores de aldosa reductase (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112, etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-945, pimagedina, piratoxatina, N-fenaciltiazolio bromuro (ALT-766), EXO-226, etc.), secuestrantes o oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico, etc.), vasodilatores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, etc.) y similares.

(5) Agentes antihiperlipidémicos

Compuestos estatina que inhiben la sin del colesterol (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina o sus sales (por ejemplo, sal de sodio, etc.), etc.), inhibidores de escualeno sintasa o compuestos fibrato que tienen una

reducción que reduce los triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.) y similares.

(6) Agentes hipotensivos

Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de angiotensin II (por ejemplo, losartan, candesartan cilexetil, etc.), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), clonidina, y similares.

(7) Agentes antiobesidad

Agentes antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo orlistat, etc.), agonistas de β3 (por ejemplo CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), péptidos anoréxicos (por ejemplo leptina, CNTF (ciliary neurotrophic factor, factor neurotrófico ciliar), etc.), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo lintitript, FPL-15849, etc.), y similares.

(8) Agentes diuréticos

Derivados de xantina (por ejemplo, teobromina sodio salicilato, teobromina calcio salicilato, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, ethiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumethiazidae, benzilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, metilclotiazida, etc.), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, spironolactona, triamterena, etc.), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo,

acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobenzensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

(9) Agentes quimioterapéuticos

Agentes alquilantes (por ejemplo, cyclophosphamide, ifosamide, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol, etc.), cisplatina, carboplatina, etoposida,etc. Entre los mismos se prefieren los derivados 5-fluoruracilo tales como furtulon y neo-furtulon.

(10) Agentes inmunoterapéuticos

Componentes derivados de microorganismos o de bacterias (por ejemplo, derivados de muramil dipéptidos, picibanil, etc.), polisacáridos inmunopotenciadores (por ejemplo, lentinan, schizophyllan, krestin, etc.), citoquinas diseñadas mediante ingeniería genética (por ejemplo, interferones, interleuquinas (IL), etc.), factores estimuladores de la colonias (por ejemplo, factor que estimula las colonias de granulocitos, eritropoietina, etc.) y similares. Entre los mismos, se prefiere IL-1, IL-2, IL-12, etc.

(11) Agentes terapéuticos conocidos por mejorar la caquexia en modelos animales o en la práctica médica.

Derivados de progesterona (por ejemplo, megestrol acetato) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, pp. 213-225, 1994], productos farmacéuticos, productos farmacéuticos

tetrahidrocannabinol (las referencias mencionadas arriba se aplican a ambos), agentes mejoradores del metabolismo de las grasas (por ejemplo, el ácido eicosapentaenoico) [British Journal of Cancer, vol. 68, pp. 314-318, 1993], hormonas del crecimiento, IGF-1, y anticuerpos con respecto a los factores que inducen la caquexia tal como TNF-α, LIF, IL-6 y oncostatina M.

(12) Agentes antiinflamatorios

Los esteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), sodio hialuronato, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, ketoprofen, loxoprofen, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib, etc.) y similares.

(13) Misceláneas

Ingredientes de la glicosilación (por ejemplo, ALT-711, etc.), fármacos promotores de la regeneración de los nervios (por ejemplo, Y-128, VX853, prosaptida, etc.), fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, antidepresivos tales como desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepin, etc.), anticonvulsivos(por ejemplo, lamotrigina, carbamazepina), fármacos antiarritmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la reabsorción de las monoaminas (por ejemplo, tramadol), inhibidores de la reabsorción de la indoleamina (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentin), inhibidores de la reabsorción de GABA (por ejemplo, tiagabina), agonistas del receptor α_2 (por ejemplo,

clonidina), analgésicos locales (capsaicin), inhibidores de la proteína quinasa C (por ejemplo, LY-333531), fármacos antiansiedad (por ejemplo, benzodiazepinas), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, apomorfina), antagonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, haloperidol), agonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, tandospirona citrato, sumatriptan), antagonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, ciproheptadina clorhidrato, ondansetron), inhibidores de la reabsorción de la serotonina (por ejemplo, fluvoxamina maleato, fluoxetina, paroxetine), hipnóticos (por ejemplo, triazolam, zolpidem), agentes anticolinérgicos, agentes de bloqueo del receptor α_1 (por ejemplo, tamsulosin, silodosin, naftopidil), relajantes de los músculos (por ejemplo, baclofen), agentes que abren los canales de potasio (por ejemplo, nicorandil), agentes que bloquean los canales de calcio (por ejemplo, nifedipina), agentes para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina), agentes para tratar la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, L-dopa), agentes para prevenir y/o tratar la esclerósis múltiple (por ejemplo, interferon β-1a), los ingredientes del receptor de histamina H_1 (por ejemplo, prometazina clorhidrato), los inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, lansoprazo, omeprazol), los agentes antitrombóticos (por ejemplo, aspirina, cilostazol), los antagonistas del receptor NK-2, los agentes para tratar la infección por VIH (saquinavir, zidovudin, lamivudina, nevirapina), los agentes para tratar las enfermedades pulmonares obstructivas (salmeterol, thiotropio bromuro, cilomilast), etc.

Los agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, atropina, escopolamina, homatropina, tropicamida, ciclopentolato, butilescopolaminas bromuro, propantelina bromuro, metilbenactyzium bromuro, mepenzolato bromuro, flavoxato, pirenzepina, ipratropium bromuro, trihexifenidilo, oxibutinina, propiverina, darifenacin, tolterodina, temiverina, trospium cloruro o una sal de los mismos (por ejemplo, atropina sulfato, escopolamina hidrógeno bromuro, homatropina hidrógeno bromuro, ciclopentolato clorhidrato, flavoxato clorhidrato, pirenzepina clorhidrato, trihexifenidil clorhidrato, oxibutinina clorhidrato, tolterodina tartrato, etc.), preferentemente, oxibutinina, propiverina, darifenacin, tolterodina, temiverina, trospium cloruro o una sal de los mismos (por ejemplo, oxibutinina clorhidrato, tolterodina tartrato, etc.). Además, pueden utilizarse los inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, distigmina, etc.) y similares.

Los antagonistas del receptor NK-2 incluyen, por ejemplo, derivados de piperidina tales como GR159897, GR149861, SR48968 (saredutant), SR144190, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281, etc., derivados de perhidroisoindol tal como RPR-106145, etc., derivados de quinolina tales como SB-414240, etc., derivados de pirolopirimidina tales como ZM-253270, etc., derivados de seudopéptidos tales como MEN11420 (nepadutant), SCH217048, L-659877, PD-147714 (CAM-2291), MEN10376, S16474, etc., y otros tales como GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376, MEN10627, o una sal de los mismos, y similares.

En combinación del compuesto de la presente

invención y del fármaco concomitante, el tiempo para la administración del compuesto de la presente invención y del factor concomitante no presenta restricciones, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo pueden ser administrados al sujeto de la administración simultáneamente, o se los pueden administrar en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante puede ser determinada de acuerdo con la cantidad clínicamente utilizada, y puede ser seleccionada de manera adecuada en función del sujeto de la administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

El modo de administración concomitante no presenta restricciones particulares, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante sean administrados en forma combinada. Los ejemplos de tales modos de administración incluyen los métodos siguientes: (1) El compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante se producen simultáneamente de manera de obtener una única preparación que se administra; (2) El compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se producen por separado de manera de obtener dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración; (3) El compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se producen por separado de manera de obtener dos tipos de preparación que son administrados por la misma vía de

administración solamente en momentos diferentes; (4) El compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se producen por separado de manera de obtener dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente mediante diferentes vías de administración: (5) El compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se producen por separado de manera de obtener dos tipos de preparaciones que se administran por diferentes vías de administración en diferentes momentos (por ejemplo, el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo; y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se administran en este orden, o en el orden inverso).

La relación del mezclado del compuesto de la presente invención con el fármaco concomitante de manera de obtener el fármaco combinado de la presente invención puede ser determinada de manera adecuada en función del sujeto de la administración, vía de administración, enfermedad y similares.

Por ejemplo, si bien el contenido del compuesto de la presente invención en el fármaco combinado de la presente invención varía en función de la forma de la preparación, por lo general es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, referido al peso total de la preparación.

Si bien el contenido del fármaco concomitante en el fármaco combinado de la presente invención varía en función de la forma de la preparación, es por lo general de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 %, referido al peso total de la preparación.

Si bien el contenido del aditivo tal como un vehículo y similares en el fármaco combinado de la presente invención varía en función de la forma de la preparación, por lo general es de aproximadamente 1 a aproximadamente 99.99 % en peso, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso, referido al peso total de la preparación.

E posible emplear contenidos similares cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son formulados independientemente entre sí.

La dosis del fármaco concomitante puede establecerse en un intervalo tal que no cause problemas de efectos laterales. La dosis diaria del fármaco concomitante varía en función de la gravedad de los síntomas, edad, sexo, peso y sensibilidad del sujeto receptor de la administración, momento e intervalo de la administración, propiedad, formulación y tipos de preparación farmacéutica, tipos de ingredientes activos, etc., y no presenta limitaciones particulares. En el caso de una administración oral, una dosificación diaria en términos de fármacos se halla usualmente en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 2,000 mg, preferentemente de aproximadamente 0.01 a 500 mg, y más

preferentemente de aproximadamente 0.1 a 100 mg, por cada 1 kg de peso corporal de mamíferos, que pueden administrarse una vez por día o en dos a cuarto porciones divididas por dia.

En la administración del fármaco combinado de la presente invención, es posible administrarlo en el mismo momento, o, es posible administrar el fármaco concomitante antes de administrarse el compuesto de la presente invención, y viceversa. En el caso de una administración escalonada, el intervalo de tiempo varía en función de los ingredientes activos a ser administrados, de la formulación y de la via de la administración. Por ejemplo, si el fármaco concomitante se administra primero, el compuesto de la presente invención puede ser administrado 1 minuto a 3 días, preferentemente de 10 minutos a 1 día, más preferentemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del fármaco concomitante, Si el compuesto de la presente invención se administra primero, el fármaco concomitante puede administrarse 1 minuto a 1 día, preferible, 10 minutos a 6 horas, más preferentemente aún, de 15 minutos a 1 hora, después de la administración del compuesto de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención presenta una baja toxicidad y puede utilizarse con seguridad. En particular, ya que los compuestos de los ejemplos mostrados en lo que sigue son superiores en la absorción mediante su administración oral, se los puede utilizar con ventaja para preparaciones orales. Además, la composición es también superior cuanto no muestra fototoxicidad.

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle con referencia a Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación, los que no han de interpretarse como limitaciones, y es posible cambiar la invención sin salir de los alcances de la presente invención.

En los ejemplos siguientes, la expresión "temperatura ambiente" significa por lo general una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. Las relaciones indicadas para mezclas de solventes son relaciones de mezclado en volumen, a menos que se indique otra cosa. % significa % en peso, a menos que se indique otra cosa.

En la cromatografía de columna de gel de sílice, NH significa el uso de gel de sílice ligado mediante aminopropilsilano. Las relaciones de los solventes de elución son relaciones de mezclado en volumen, a menos que se indique otra cosa.

En los siguientes ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

THF: tetrahidrofurano, DMF: dimetilformamida, $CDCl_3$: cloroformo deuterado, DMSO: dimetilsulfóxido, CDI: carbonildiimidazol, $AcONH_4$: acetato de amonio, EtOH: etanol, mCPBA: ácido metacloroperbenzoico, WSC: clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

^1H RMN (proton nuclear magnetic resonance spectrum, espectro de resonancia magnética nuclear de protones) de tipo RMN. Para el análisis se utilizó el SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos con protones muy moderados tales como grupo hidroxilo, grupo amino y similares se

describen mediante nota.

El MS (siglas en inglés para espectro de masa) fue medido mediante LC/MS (siglas en inglés para Espectrómetro de Masa por Cromatografía en Líquido). En cuanto al método de ionización, se utilizó el método ESI o el método de APCI (siglas en inglés para, Ionización Química a Presión Atmosférica).Los datos indica los valores hallados. En términos generales, se observa un pico de ión molecular. En el caso de un compuesto que tiene un grupo ter-butoxicarbonilo -Boc), puede observarse un pico después de la eliminación de un grupo ter-butoxicarbonilo o grupo ter-butilo como un ión de fragmento. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), puede observarse un pico después de la eliminación de H_2O como un ión de fragmento. En el caso de una sal, se observa en términos generales un pico de ión molecular de forma libre.

Ejemplo 1

Monoclorhidrato de [(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A) 2-[(3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metilo

A una solución de 3,4-diclorobenzaldehído (17.5 g) y acrilato de metilo (8.6 mL) en acetonitrilo (100 mL) se añadió 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (3.36 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (18.7 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.75 (3H, s), 5.50 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.85 (1H, s), 6.37

(1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (2RS,3RS)-2-[(bencilamino)metil]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo

A una solución de 2-[(3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metilo (13.6 g) y trietilamina (8.74 mL) en metanol (100 mL) se añadió bencilamina (6.84 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.17 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85-2.98 (2H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.71-3.86 (2H, m), 5.12 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.26-7.45 (7H, m), 2H no detectado.

C) (1RS,2RS)-2-[(bencilamino)metil]-1-(3,4-diclorofenil)propano-1,3-diol

A una solución de hidruro de litio y aluminio (644 mg) en THF (40 mL) se añadió gota a gota una solución de (6RS,7RS)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona (4.17 g) en THF (20 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, una solución de (2R,3S)-2-[(bencilamino)metil]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (10.8 g) en THF (80 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo dos

veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3.44 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1.

D) (1RS,2RS)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol

A una solución de (1RS,2RS)-2-[(bencilamino)metil]-1-(3,4-diclorofenil)propano-1,3-diol (3.44 g) en DMF (30 mL) se añadieron ter-butilclorodimetilsilano (1.68 g) e imidazol (1.03 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.98 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.1.

E) N-bencil-N-[(2RS,3RS)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-2-cloroacetamida

A una solución de (1RS,2RS)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol (2.98 g) y trietilamina (1.10 mL) en THF (30 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (0.526 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y

el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.95 g).

MS (ESI+): $[M-OH+H]^+$ 514.1.

F) (6RS,7RS)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de N-bencil-N-[(2RS,3RS)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-2-cloroacetamida (2.72 g) en THF (100 mL) se añadió ter-butóxido de sodio (621 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.51 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.2.

G) (6RS,7RS)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano

A una solución de hidruro de litio y aluminio (347 mg) en éter dietílico (30 mL) se añadió, bajo una corriente de nitrógeno, cloruro de aluminio (III) (406 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, una solución de (6RS,7RS)-4-bencil-6-({[ter-

butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona (2.51 g) en THF (20 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5 mL) a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.42 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ-0.16 - -0.06 (6H, m), 0.79 (9H, s), 2.35-2.50 (1H, m), 2.56-2.74 (2H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.62-3.73 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 3.84-3.96 (1H, m), 4.96-5.02 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.24-7.42 (6H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.9 Hz).

H) (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano (2.42 g) en acetonitrilo (25 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0.652 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con metanol (25 mL) y se añadió solución 2 N de cloruro de hidrógeno-etanol (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h y se añadieron trietilamina helada (1.05 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (1.16 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (997 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43-1.56 (9H, m), 2.21-2.40 (1H, m), 3.15 (1H, td, J = 11.2, 3.8 Hz), 3.24-3.56 (3H, m), 3.57-3.78 (2H, m), 3.77-3.95 (1H, m), 4.02-4.34 (2H, m), 4.64 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz).

I) Monoclorhidrato de de [(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A una solución de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en etanol (0.5 mL) se añadió solución 2 N de cloruro de hidrógeno-etanol (2.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (56.3 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.63 (1H, brs), 2.95-3.06 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.28-3.40 (3H, m), 3.85-3.97 (1H, m), 3.99-4.11 (1H, m), 4.81 (1H, brs), 5.01 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.63 (1H, s), 9.21 (2H, brs).

Ejemplo 2

Monoclorhidrato de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(metoximetil)-1,4-oxazepano

A) (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(metoximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de hidruro de sodio (10.5 mg) en THF (1 mL) se añadió una solución de (6RS,7RS)-7-(3,4-

diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (65.7 mg) en THF (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (49.7 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (58.4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, d, J = 6.8 Hz), 2.37-2.67 (1H, m), 2.96-3.45 (7H, m), 3.46-3.76 (1H, m), 3.76-4.16 (3H, m), 4.57 (1H, brs), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.52 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(metoximetil)-1,4-oxazepano

A una solución de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(metoximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (58 mg) en acetato de etilo (2 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en etanol para dar el compuesto del título (26.7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77-2.91 (1H, m), 2.91-3.04 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.14-3.24 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.85-3.98 (1H, m), 3.99-4.12 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.56-7.68 (2H,

m), 9.26 (2H, brs).

Ejemplo 3

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

A) (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (896 mg) se añadieron trietilamina (0.50 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.26 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.07 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46-1.56 (9H, m), 2.62-2.78 (1H, m), 2.78-3.00 (3H, m), 3.23-3.85 (4H, m), 3.85-4.13 (4H, m), 4.66 (1H, brs), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz).

B) (6RS,7RS)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (830 mg) en DMF (10 mL) se añadió azida sódica (178 mg) y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (723 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, d), 2.29-2.59 (1H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.29-3.52 (2H, m), 3.52-3.70 (1H, m), 3.72-3.97 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.10 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz).

C) (6RS,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (723 mg) en THF (7.5 mL) se añadieron trifenilfosfina (567 mg) y agua (1.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (656 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1.

D) (6RS,7SR)-6-[(carbamoilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (125 mg) en THF (1.5 mL) se añadió trimetilsililisocianato (57.7 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución

diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (160 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.39 (1H, dt, J = 10.4, 3.3 Hz), 2.66 (1H, ddd, J = 14.0, 10.6, 4.2 Hz), 3.12-3.25 (1H, m), 3.30 (1H, dd, J = 15.0, 2.5 Hz), 3.40 (1H, dt, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.66-3.88 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.70 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz).

E) Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

A una solución de (6RS,7SR)-6-[(carbamoilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (160 mg) en etanol (0.5 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en etanol-agua para dar el compuesto del título (102 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (1H, brs), 2.59-2.72 (1H, m), 2.77-2.92 (1H, m), 3.18-3.43 (4H, m), 3.92 (1H, ddd, J = 13.4, 7.7, 3.8 Hz), 4.09 (1H, dt, J = 13.6, 4.3 Hz), 4.98 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.78 (2H, s), 6.18 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.57-7.69 (2H, m), 9.34 (2H, brs).

Ejemplo 4

Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-

1,4-oxazepan-6-il]metanol

A) (2RS,3RS)-2-[(bencilamino)metil]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo

A una solución de 2-[(3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metilo (13.6 g) y trietilamina (8.74 mL) en metanol (100 mL) se añadió bencilamina (6.84 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (12.7 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.66-2.76 (2H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.66-3.79 (5H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.26-7.40 (6H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), 2H no detectado.

B) (1RS,2SR)-2-[(bencilamino)metil]-1-(3,4-diclorofenil)propano-1,3-diol

A una suspensión de cloruro de calcio (5.74 g) en THF (80 mL) y etanol (50 mL) se añadió borhidruro de sodio (2.61 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de (2RS,3RS)-2-[(bencilamino)metil]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (12.7 g) en THF (20 mL) y etanol (20 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (15 mL), la mezcla se agitó durante 30 min y se neutralizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (15 mL) y la mezcla se filtró a través de celite. El aceite obtenido se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua destilada y

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (11.6 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1.

C) (1RS,2SR)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol

A una solución de (1RS,2SR)-2-[(bencilamino)metil]-1-(3,4-diclorofenil)propano-1,3-diol (11.6 g) en THF (100 mL) se añadieron ter-butilclorodimetilsilano (5.63 g) y imidazol (2.55 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (10.9 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.1.

D) N-bencil-N-[(2RS,3SR)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-2-cloroacetamida

A una solución de (1RS,2SR)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol (10.9 g) y trietilamina (4.00 mL) en THF (100 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (1.91 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución

diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12.5 g).

MS (ESI+): $[M-OH+H]^+$ 514.1.

E) (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de N-bencil-N-[(2RS,3SR)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-2-cloroacetamida (12.5 g) en THF (470 mL) se añadió ter-butóxido de sodio (2.71 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (11.3 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.0.

F) (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano

A una solución de hidruro de litio y aluminio (1.49 g) en éter dietílico (120 mL) se añadió, bajo una corriente de nitrógeno, cloruro de aluminio (III) (1.74 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona (10.8 g) en THF (80 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. A la mezcla de

reacción se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (22 mL) a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (9.77 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ-0.05 (6H, d), 0.83 (9H, s), 2.07-2.23 (1H, m), 2.57-2.77 (2H, m), 2.88 (2H, d, J = 3.8 Hz), 3.39-3.49 (1H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.93-4.04 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1 H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.24-7.42 (6 H, m), 7.49 (1 H, d, J = 2.3 Hz).

G) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano (9.77 g) en acetonitrilo (100 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (2.63 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, metanol (100 mL) se añadió y la mezcla se calentó a 80°C. Ácido clorhídrico 1 N (1.00 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h y se añadieron trietilamina helada (3.40 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (4.90 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7.10 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.19 (1H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 14.7, 6.4 Hz), 3.49-3.67 (2H, m), 4.04-4.12 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J = 10.0, 4.7 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).

H) Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en etanol (2 mL) se añadió solución 2 N de cloruro de hidrógeno-etanol (3.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El aceite obtenido por concentración a presión reducida se cristalizó en acetato de etilo-etanol y los cristales se recristalizaron en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (86.5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36-2.48 (1H, m), 3.04-3.19 (2H, m), 3.19-3.31 (3H, m), 3.46 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.80 (1H, ddd, J = 13.4, 8.9, 4.2 Hz), 4.05 (1H, dt, J = 13.6, 4.2 Hz), 4.44 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.97 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.61-7.71 (2H, m), 9.33 (2H, brs).

Ejemplo 5

Monoclorhidrato de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (735 mg) en THF (10 mL) se añadieron trietilamina (0.41 mL) y

cloruro de metansulfonilo (0.21 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. Trietilamina (0.14 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.076 mL) se añadieron y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (863 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.40 (1H, brs), 2.81-3.08 (3H, m), 3.35-3.90 (5H, m), 3.94-4.17 (3H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.38-7.50 (2H, m).

B) (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfanil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en DMF (3 mL) se añadió tiometóxido de sodio (46.3 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (110 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 1.81-2.02 (3H, m), 2.06-2.47 (3H, m), 3.36-3.99 (5H, m), 4.00-4.23 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz).

C) (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo

A una solución de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfanil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo (110 mg) en tolueno (1.5 mL) se añadió ácido metacloroperbenzoico (170 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (111 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, d, J = 9.4 Hz), 2.50-2.96 (5H, m), 3.17-3.76 (4H, m), 3.76-4.35 (4H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.40-7.53 (2H, m).

D) Monoclorhidrato de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

A una solución de (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo (111 mg) en acetato de etilo (1 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en etanol-agua para dar el compuesto del título (70.3 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.94 (3H, s), 3.05-3.31 (4H, m), 3.44 (1H, dd, J = 14.0, 9.4 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 14.2, 2.8 Hz), 3.84 (1H, ddd, J =

13.7, 9.2, 4.3 Hz), 4.06 (1H, dt, J = 13.6, 4.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.45 (2H, brs).

Ejemplo 6

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida Monoclorhidrato de A) (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (660 mg) en DMF (7 mL) se añadió azida sódica (142 mg) y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (570 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, brs), 2.14 (1H, brs), 3.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.39-3.88 (5H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37-7.49 (2H, m).

B) (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (570 mg) en THF (5 mL) se añadieron trifenilfosfina (447 mg) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (477 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (9H, s), 1.85-2.04 (1H, m), 2.43-2.67 (2H, m), 3.23-3.38 (1H, m), 3.53 (1H, dd, J = 14.7, 4.5 Hz), 3.61 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.76-4.14 (4H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36-7.47 (2H, m), 2H no detectado.

C) (6RS,7RS)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (144 mg) en THF (1.5 mL) se añadieron trietilamina (0.08 mL) y cloruro de acetilo (45 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (177 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 1.85-2.02 (3H, m), 2.26 (1H, brs), 3.03 (1H, dt, J = 14.0, 7.4 Hz), 3.09-3.32 (2H, m), 3.36 (1H, dd, J = 14.9, 5.5 Hz), 3.54 (1H, td, J = 12.1, 2.3 Hz), 3.92-4.20 (4H, m), 7.13-7.26 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.5 Hz).

D) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

A una solución de (6RS,7RS)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (176 mg) en acetato de etilo (0.5 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en etanol-agua para dar el compuesto del título (102 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77 (3H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.07-3.31 (4H, m), 3.71-3.88 (1H, m), 3.98 (1H, dt, J = 13.9, 4.4 Hz), 4.37 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.06 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.24 (2H, brs).

Ejemplo 7

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 3, etapas D) y E), se obtuvo el compuesto del título (45.8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75 (1H, d), 2.93 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.18-3.35 (3H, m), 3.44 (1H, dd, J = 13.5, 9.9 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 13.8, 2.3 Hz), 3.84 (1H, ddd, J = 13.7, 9.0, 4.4 Hz), 4.05 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.46 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.40-7.51 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.90-9.74 (2H, m).

Ejemplo 8

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (144 mg) en THF (1.5 mL) se añadieron trietilamina (0.08 mL) y cloruro de metansulfonilo (66 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (186 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.21-2.34 (1H, m), 2.79-2.94 (4H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.58 (1H, td, J = 12.3, 2.6 Hz), 3.99-4.17 (3H, m), 4.32 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.5 Hz).

B) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (186 mg) en acetato de etilo (0.5 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se

recristalizaron en etanol-agua para dar el compuesto del título (119 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53-2.66 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.82 (3H, s), 3.08-3.20 (1H, m), 3.22-3.31 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.72-3.88 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.28 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.36 (2H, brs).

Ejemplo 9

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(sulfamoilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (144 mg) en acetonitrilo (2 mL) se añadió N-(ter-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanuro (190 mg) preparado por medio del método descrito en Organic Letters, 2001, 3 (14), 2241-2243 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (205 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.10-2.37 (1H, m), 2.79-2.97 (1H, m), 2.97-3.22 (2H, m),

3.43 (1H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.52-3.67 (1H, m), 4.08 (3H, td, J = 11.1, 3.0 Hz), 4.28 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, brs), 7.21-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, s), ^{1}H no detectado.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(sulfamoilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (202 mg) en etanol (1 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en etanol-agua para dar el compuesto del título (103 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.65 (2H, t), 3.08-3.32 (4H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.80 (1H, ddd, J = 13.5, 8.9, 4.1 Hz), 4.02 (1H, dt, J = 13.8, 4.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.56 (2H, s), 6.79 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.59-9.90 (2H, m).

Ejemplo 10

Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A) 2-[(3-cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metilo

A una solución de 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (10.0 g) y acrilato de metilo (8.5 mL) en acetonitrilo (63 mL) se añadió 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (1.41 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 dias. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (11.5 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.11 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.75 (3H, s), 5.51 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.85 (1H, t, J = 0.9 Hz), 6.37 (1H, s), 7.06-7.17 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz).

B) (2RS,3RS)-2-[(bencilamino)metil]-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo

A una solución de 2-[(3-cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metilo (11.5 g) y trietilamina (6.85 mL) en metanol (100 mL) se añadió bencilamina (5.38 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (12.0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65-2.80 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 11.7, 5.7 Hz), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, dd, J = 17.8, 12.8 Hz), 5.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, ddd, J = 8.3, 4.2, 2.3 Hz), 7.26-7.45 (6H, m), 2H no detectado.

C) (1RS,2SR)-2-[(bencilamino)metil]-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propano-1,3-diol

A una suspensión de cloruro de calcio (5.66 g) en THF (80 mL) y etanol (50 mL) se añadió borhidruro de sodio (2.57 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de (2RS,3RS)-2-[(bencilamino)metil]-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (12.0 g) en THF (20 mL) y etanol

(20 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (15 mL), la mezcla se agitó durante 1 h y se neutralizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (15 mL) y la mezcla se filtró a través de celite. El aceite obtenido se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un producto crudo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 324.1.

D) (1RS,2SR)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propan-1-ol

A una solución de (1RS,2SR)-2-[(bencilamino)metil]-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propano-1,3-diol (el producto crudo antes mencionado) en THF (170 mL) se añadieron ter-butilclorodímetilsilano (5.38 g), trietilamina (7.1 mL) y 4-(dimetilamino)piridina (415 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (14.1 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.4.

E) (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de (1RS,2SR)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propan-1-ol (14.1 g) y trietilamina (4.95 mL) en THF (100 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (2.59 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se diluyó con THF (300 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (63 mL) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6.72 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.1.

F) (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepano

A una solución de cloruro de aluminio (III) (1.12 g) en éter dietílico (85 mL)-THF (40 mL) se añadió, bajo una corriente de nitrógeno, hidruro de litio y aluminio (960 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-6-

({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona (6.72 g) en THF (60 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (14 mL) a -78°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.16 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.06 (6H, d, J = 2.6 Hz), 0.83 (9H, s), 2.08-2.24 (1H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 2.89 (2H, d, J = 3.8 Hz), 3.39-3.47 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03-7.13 (1H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.28-7.39 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz).

G) (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepano (4.15 g) en acetonitrilo (40 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1.16 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron metanol (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (0.50 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h y trietilamina (1.50 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (2.16 mL) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La

solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.90 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.05-2.19 (1H, m), 3.04-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 14.7, 6.8 Hz), 3.49-3.67 (2H, m), 4.01-4.16 (3H, m), 4.19 (1H, dd, J = 10.0, 4.7 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz).

H) Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (81 mg) en etanol (1 mL) se añadió solución 14.7 N de cloruro de hidrógeno-etanol (2.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (48 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34-2.47 (1H, m), 3.03-3.32 (5H, m), 3.46 (1H, dd, J = 13.8, 2.8 Hz), 3.70-3.87 (1H, m), 4.04 (1H, dt, J = 13.8, 4.5 Hz), 4.43 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.96 (1H, brs), 7.35-7.50 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.3, 1.9 Hz), 9.22 (2H, brs).

Ejemplo 11

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por

medio de un método similar al del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título (69.0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81 (2H, brs), 3.04-3.29 (3H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 3.90-4.04 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.32 (1H, brs), 7.38-7.51 (2H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 9.04 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 3H no detectado.

Ejemplo 12

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título (45.8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75 (1H, d), 2.93 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.18-3.35 (3H, m), 3.44 (1H, dd, J = 13.5, 9.9 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 13.8, 2.3 Hz), 3.84 (1H, ddd, J = 13.7, 9.0, 4.4 Hz), 4.05 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.46 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.40-7.51 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.90-9.74 (2H, m).

Ejemplo 13

Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A) 2-[(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metilo

A una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (50.0 g) y acrilato de metilo (42.6 mL) en acetonitrilo (158 mL) se añadió 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (10.6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (69.1 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.75 (3H, s), 5.51 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.84 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.32-7.42 (1H, m).

B) (2RS,3RS)-2-[(bencilamino)metil]-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo

A una solución de 2-[(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metilo (69.1 g) y trietilamina (47.3 mL) en metanol (706 mL) se añadió bencilamina (37.1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (58.2 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.1.

C) (1RS,2SR)-2-[(bencilamino)metil]-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propano-1,3-diol

A una suspensión de cloruro de calcio (27.6 g) en THF (234 mL) y etanol (176 mL) se añadió, bajo una corriente de nitrógeno, borhidruro de sodio (12.5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de (2RS,3RS)-2-[(bencilamino)metil]-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (58.2 g) en THF (200 mL) y etanol (150 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico (28 mL), la

mezcla se neutralizó con solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio y la mezcla se filtró a través de celite. El aceite obtenido se diluyó con acetato de etilo y la solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (44.5 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 324.1.

D) (1RS,2SR)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-ol

A una solución de (1RS,2SR)-2-[(bencilamino)metil]-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propano-1,3-diol (44.5 g) y trietilamina (21.1 mL) en THF (416 mL) se añadió una solución de ter-butilclorodimetilsilano (22.8 g) en THF (42 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (29.3 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.4.

E) N-bencil-N-[(2RS,3SR)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-2-cloroacetamida

A una solución de (1RS,2SR)-3-(bencilamino)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-ol (29.3 g) y trietilamina (11.2 mL) en

THF (335 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (5.37 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (35.0 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 514.1.

F) (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de N-bencil-N-[(2RS,3SR)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-2-cloroacetamida (34.5 g) en THF (1340 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (80.0 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (31.5 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.1.

G) (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepano

A una solución de cloruro de aluminio (III) (5.28 g) en THF (396 mL) se añadió, bajo una corriente de nitrógeno, hidruro de litio y aluminio (4.51 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 1

h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona (31.5 g) en THF (264 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de (+)-tartrato de potasio acuoso tetrahidratado (93.0 g) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de celite. El aceite obtenido se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (26.4 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.02 - 0.02 (6H, m), 0.89 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.64-2.82 (2H, m), 2.94 (2H, d, J = 4.2 Hz), 3.46-3.74 (5H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12-7.46 (8H, m).

H) (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepano (26.4 g) en acetonitrilo (300 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (7.35 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió metanol (300 mL). La mezcla se calentó hasta 80°C y el ácido clorhídrico 1 N (3.00 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h y se enfrió con hielo y se añadieron trietilamina (9.50 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (13.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida y el residuo se

diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (15.9 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.18 (1H, m), 3.04-3.34 (2H, m), 3.35-3.71 (3H, m), 4.01-4.29 (4H, m), 4.34 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.30-7.43 (1H, m).

I) Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (229 mg) se añadió solución 2 N de cloruro de hidrógeno-etanol (1.02 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Además, se añadió solución 14.7 N de cloruro de hidrógeno-etanol (2 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. El aceite obtenido por concentración a presión reducida se cristalizó en éter diisopropílico-etanol para dar el compuesto del título (146 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.07-3.36 (6H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.74-3.87 (1H, m), 3.97-4.12 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.98 (1H, brs), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.57-7.68 (1H, m), 9.28-9.75 (2H, m).

Ejemplo 14

Monoclorhidrato de [(5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-il]metanol

A) N-(ter-butoxicarbonil)-N-[2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etil]glicinato de etilo

A una solución de N-(ter-butoxicarbonil)-N-(2-hidroxietil)glicinato de etilo (1.2 g) en THF (17 mL) se añadió bromoacetato de etilo (0.8 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 5 min. A esta solución se añadió hidruro de sodio (288 mg) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 min y a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar con hielo, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (788 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23-1.31 (6H, m), 1.42-1.47 (9H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 4.03-4.08 (4H, m), 4.13-4.22 (4H, m).

B) 4-ter-butil 5-etil 6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-oxazepan-4,5(7H)-dicarboxilato

A una solución de N-(ter-butoxicarbonil)-N-[2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etil]glicinato de etilo (200 mg) en tolueno (5 mL) se añadió solución 1.0 M de ter-butóxido de potasio/tetrahidrofurano (2.2 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el ácido clorhídrico 1 N (2.0 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar

el compuesto del título (33 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19-1.28 (3H, m), 1.35-1.42 (9H, m), 3.40-3.65 (2H, m), 3.76-4.30 (6H, m), 11.2 (1H, s).

C) 4-ter-butil 5-etil 6-(3,4-diclorofenil)-2,3-dihidro-1,4-oxazepan-4,5(7H)-dicarboxilato

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% (233 mg) y éter dietílico anhidro (12 mL) se añadió una solución de 4-ter-butil 5-etil 6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-oxazepan-4,5(7H)-dicarboxilato (837 mg) en éter dietílico (8 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 90 min. Una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (0.59 mL) en éter dietílico (8 mL) se añadió gota a gota. Tras agitar a temperatura ambiente durante 40 min, se añadió cloruro de amonio saturado acuoso se añadió para dividir. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó sin ulterior purificación para la siguiente reacción.

A una mezcla del producto resultante antes mencionado y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (168 mg) en tolueno (20 mL)-etanol (4 mL) se añadió solución acuosa 2.5 M de hidrógeno-carbonato de sodio (1.8 mL) y el sistema de reacción se purgó con argón. A la mezcla de reacción se añadió ácido 3,4-diclorofenilborónico (667 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.99 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93-0.98 (3H, m), 1.42 (9H, s), 3.83-3.86 (4H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.41 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz).

D) 4-ter-butil 5-etil (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4,5-dicarboxilato

A una solución (4.5 mL) de 4-ter-butil 5-etil 6-(3,4-diclorofenil)-2,3-dihidro-1,4-oxazepan-4,5(7H)-dicarboxilato (450 mg) en THF se añadieron borhidruro de sodio (86 mg) y agua (3 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se añadieron agua y ácido clorhídrico 0.1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (135 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (1.68H, t, J = 7.2 Hz), 1.15 (1.32H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3.96H, s), 1.50 (5.04H, s), 3.40-3.48 (2H, m), 3.60-3.88 (5H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.59 (0.44H, d, J = 9.0 Hz), 4.87 (0.56H, d, J = 9.0 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m).

E) (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de borhidruro de sodio (49 mg) en THF (1.25 mL)-EtOH (0.9 mL) se añadió cloruro de calcio (72 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20

min. A esta mezcla de reacción se añadió una solución de 4-ter-butil 5-etil (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4,5-dicarboxilato (135 mg) en THF (1.25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (118 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 3.00-3.28 (2H, m), 3.44-3.90 (8H, m), 4.00-4.26 (1H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, brs).

F) Monoclorhidrato de [(5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-il]metanol

Usando (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (88 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 1, etapa I), se obtuvo el compuesto del título (67 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2.

Ejemplo 15

Monoclorhidrato de (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

A) (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-[(metilsulfanil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (114 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 5, etapas

A) y B), se obtuvo el compuesto del título (106 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (4.5H, s), 1.54 (4.5H, s), 1.98 (3H, d, J = 3.3 Hz), 2.60 (2H, brs), 3.00-3.40 (2H, m), 3.52-3.84 (5H, m), 4.45 (1H, brs), 7.02-7.12 (1H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

B) (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-[(metilsulfanil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 5, etapa C), se obtuvo el compuesto del título (102 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (9H, s), 1.72 (1H, brs), 2.46 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.23 (4H, s), 5.08-5.34 (1H, m), 5.40-5.61 (1H, m), 6.62-6.86 (3H, m).

C) Monoclorhidrato de (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 1, etapa I), se obtuvo el compuesto del título (72 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

Ejemplo 16

Monoclorhidrato de (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol

A) (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato

de ter-butilo (418 mg) preparado por medio del método descrito en el documento WO 2004/074291 en THF (12 mL) se añadió bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio 0.5 M-THF (4.7 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (455 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 3.10-3.27 (2H, m), 3.54-3.72 (2H, m), 3.88-4.15 (4H, m), 5.09 (1H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.49-7.52 (1H, m), 7.77 (1H, s).

B) Monoclorhidrato de (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol

Usando (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (108 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 1, etapa I), se obtuvo el compuesto del título (84 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 262.0.

Ejemplo 17

Monoclorhidrato de (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepano

A) (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (130 mg) en DMF (3.0 mL) se añadieron hidruro de sodio al 60% (44 mg) y

yoduro de metilo (0.068 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (186 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28-1.34 (9H, m), 3.13 (3H, s), 3.59-3.95 (8H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.60 (1H, m).

B) Monoclorhidrato de (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepano

Usando (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (114 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 1, etapa I), se obtuvo el compuesto del título (84 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

Ejemplo 18

Monoclorhidrato de (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-etoxi-1,4-oxazepano

A) (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-etoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (158 mg) y yoduro de etilo (0.052 mL) y por medio de un método similar al del Ejemplo 17, etapa A), se obtuvo el compuesto del título (160 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.36 (9H, brs), 3.12 (1H, brs), 3.46 (2H, brs), 3.60-3.66

(3H, m), 3.78-3.93 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, brs).

B) Monoclorhidrato de (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-etoxi-1,4-oxazepano

Usando (6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-etoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (140 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 1, etapa I), se obtuvo el compuesto del titulo (104 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.0.

Ejemplo 19

Monoclorhidrato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepano

A) 1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietanona

Una solución (aproximadamente 100 mL) de bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio en éter dietílico se preparó a partir de una mezcla de magnesio (copos) (2.07 g) en éter dietílico (100 mL) y 1-bromo-3,4-diclorobenceno (17.5 g). Una solución de metoxiacetonitrilo (5.0 g) en éter dietílico (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio en éter dietílico bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (19:1 - 1:1)) para

dar el compuesto del título (10.5 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.49 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz).

B) (3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metoxibutanoenitrilo

A una solución de solución 1.6 M de n-butil-litio/hexano (20 mL) en THF (50 mL) se añadió gota a gota una solución de acetonitrilo (1.23 g) en THF (5 mL) a -78°C y la mezcla se agitó durante 15 min y at -40°C durante 15 min. Una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietanona (5.00 g) en THF (30 mL) se añadió gota a gota a -78°C y la mezcla se calentó gradualmente con agitación hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 100%)) para dar el compuesto del título (5.63 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.82 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.92 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.24 (1H, s), 3.45 (3H, s), 3.54 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.68 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz).

C) (2RS)-4-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-metoxibutan-2-ol

A una solución de (3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metoxibutanoenitrilo (5.56 g) en THF (100 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (812 mg) en pequeñas

porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y la mezcla de reacción se neutralizó con agua. El precipitado se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró, se añadió solución acuosa 0.1 N de hidróxido de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 100%)) para dar el compuesto del título (3.02 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87 (1H, ddd, J = 14.6, 5.3, 3.3 Hz), 2.00-2.20 (3H, m), 2.63 (1H, ddd, J = 12.6, 10.5, 3.3 Hz), 3.00 (1H, ddd, J = 12.6, 4.0, 5.3 Hz), 3.20-3.50 (3H, m), 3.35 (3H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz).

D) 2-cloro-N-[(3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metoxibutil]acetamida

A una solución de (2RS)-4-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-metoxibutan-2-ol (3.00 g) y trietilamina (1.60 mL) en THF (50 mL) se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0.91 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 100%)) para dar el compuesto del título (2.13 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-2.00 (1H, br), 1.95-2.20 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.20-3.55 (1H, m), 3.37 (3H,

s), 3.50 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.05-7.20 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz).

E) (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de 2-cloro-N-[(3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metoxibutil]acetamida (2.10 g) en THF (150 mL) se añadió ter-butóxido de sodio (592 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (1:1) - acetato de etilo:metanol (4:1)) para dar el compuesto del título (2.13 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.34 (1H, dd, J = 15.3, 9.9 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 15.3, 7.8 Hz), 3.10-3.25 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.35 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.55-3.70 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.30 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.20-6.35 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.40-7.50 (2H, m).

F) Monoclorhidrato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepano

A una solución de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepan-3-ona (535 mg) en THF (10 mL) se añadió solución 1 M de borano-THF (5 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua, se añadió ácido clorhídrico 2 N (5 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 10 min. El solvente se

evaporó a presión reducida, el residuo se alcalinizó con hidróxido de potasio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, eluyente; hexano:acetato de etilo (1:1)-(0:10)) para dar el compuesto del título en de una forma de amina libre (397 mg).

La forma de amina libre (390 mg) del compuesto del título se disolvió en etanol, se añadió cloruro de hidrógeno 2 N-etanol (1 mL) y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (372 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30-2.45 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J = 16.4, 7.8 Hz), 3.00-3.55 (8H, m), 3.19 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J = 14.3, 7.8 Hz), 3.95-4.10 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz).

Ejemplo 20

Monoclorhidrato de [(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A) 1-(3,4-diclorofenil)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

A una solución de magnesio (2.23 g) y yodo (5 mg) en éter dietílico (20 mL) se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3,4-diclorobenceno (20.7 g) en éter dietílico (20 mL) y la mezcla se agitó a 35°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C y el éter dietílico (100 mL) se añadió. Una solución de (4-metoxifenoxi)acetonitrilo (10 g) en éter dietílico (20 mL) se añadió gota a gota a -10°C y

la mezcla se agitó durante 1 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 N de HCl (200 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15.6 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72-3.86 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.76-6.98 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)butanoenitrilo

A una solución mixta de acetonitrilo (3.54 mL) y THF (30 mL) se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano (1.6 M, 42.1 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-2-(4-metoxifenoxi)etanona (14 g) en THF (45 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y luego se agitó durante 1 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (11.73 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.86-3.14 (2H, m), 3.29 (1H, s), 3.77 (3H, s), 4.06-4.24 (2H, m), 6.84 (4H, s), 7.33-

7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.3 Hz).

C) (2RS)-4-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenoxi)butan-2-ol

A una solución de hidruro de litio y aluminio (2.53 g) en éter dietílico (50 mL) se añadió cloruro de aluminio (2.96 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de (3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)butanoenitrilo (11.7 g) en THF (50 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y luego se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió hielo y el precipitado se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (10.8 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.94-2.10 (1H, m), 2.25 (1H, ddd, J = 14.4, 10.2, 3.8 Hz), 2.63-2.83 (1H, m), 2.99-3.14 (1H, m), 3.17-3.47 (3H, m), 3.68-3.78 (3H, m), 3.85 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 6.67-6.89 (4H, m), 7.41 (2H, s), 7.75 (1H, s).

D) N-bencil-2-cloro-N-[(3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)butil]acetamida

A una solución de (2RS)-4-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenoxi)butan-2-ol (6.7 g) en metanol (20 mL) se añadieron sulfato de magnesio (3.35 g), trietilamina (1.3 mL) y benzaldehído (2.1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. A la mezcla de

reacción se añadió borhidruro de sodio (3.55 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y luego se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar 4-(bencilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenoxi)butan-2-ol (8.47 g). A una solución de 4-(bencilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenoxi)butan-2-ol (8.47 g) en THF (45 mL) se añadieron trietilamina (2.85 mL) y cloruro de cloroacetilo (1.64 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y luego se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7.41 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.13-2.43 (2H, m), 2.99 (1H, ddd, J = 15.4, 11.0, 4.9 Hz), 3.26-3.60 (2H, m), 3.68-4.22 (7H, m), 4.40-4.66 (2H, m), 6.67-6.97 (4H, m), 7.07-7.72 (8H, m).

E) (7RS)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de N-bencil-2-cloro-N-[(3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)butil]acetamida (7.41 g) en THF (741 mL) se añadió ter-butóxido de sodio

(1.37 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y luego se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 14 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se concentró. El residuo concentrado se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6.02 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (1H, dd, J = 15.3, 10.0 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.6, 8.1 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 13.8, 7.7 Hz), 3.56-3.88 (5H, m), 4.00 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.20 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.41-4.62 (2H, m), 4.63-4.76 (1H, m), 6.60-6.85 (4H, m), 7.15-7.40 (6H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz).

F) (7RS)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepano

A una solución de hidruro de litio y aluminio (934 mg) en éter dietílico (30 mL) se añadió cloruro de aluminio (1.09 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de (7RS)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-3-ona (6.02 g) en THF (30 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió hielo y el precipitado se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (5.46 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.18-2.45 (1H, m), 2.52-2.88 (5H, m), 3.46-3.63 (2H, m), 3.63-3.84 (5H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 6.57-6.83 (4H, m), 7.16-7.44 (7H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz).

G) (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (7RS)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepano (5.46 g) en acetonitrilo (30 mL) se añadieron trietilamina (2.2 mL) y cloroformiato de 1-cloroetilo (1.76 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 1.5 h. El 1-Cloroetil cloroformiato (1.0 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (50 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en THF (50 mL) se añadieron trietilamina (1.75 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (2.92 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4.75 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 2.12-2.36 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 3.25-3.63 (3H, m), 3.67-4.00 (8H, m), 6.64-6.89 (4H, m), 7.18-7.33 (1H, m), 7.43

(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz).

H) (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (4.75 g) en acetonitrilo (70 mL) y agua (14 mL) se añadió nitrato de amonio cérico (16.18 g) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3.36 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 1.87-2.08 (1H, m), 2.17 (1H, d, J = 9.1 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 3.20-3.97 (8H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.39-7.52 (2H, m).

I) Monoclorhidrato de [(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol Usando (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 1, etapa I), se obtuvo el compuesto del título (172 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36 (1H, dd, J = 16.3, 9.8 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.3, 8.0 Hz), 3.13 (3H, brs), 3.24-3.52 (3H, m), 3.62 (1H, dd, J = 13.8, 7.8 Hz), 3.93-4.08 (1H, m), 4.97-5.21 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.18 (2H, brs).

Ejemplo 21

Monoclorhidrato de N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida

A) (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(1.3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2 g), ftalimida (0.86 g) y trifenilfosfina (4.17 g) en THF (40 mL) se añadió gota a gota una solución (2.2 M, 7.2 mL) de dietilazodicarboxilato en tolueno a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y luego durante 6 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron ftalimida (0.43 g) y una solución (2.2 M, 3.6 mL) de dietilazodicarboxilato en tolueno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.49 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 2.26 (1H, brs), 2.45-2.62 (1H, m), 3.31-3.77 (5H, m), 3.83-3.97 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66-7.74 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

B) (7RS)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(1.3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.39 g) en etanol (14 mL) se añadió hidrazina (2.8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado se eliminó por filtración y el solvente del filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0.9 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20-1.32 (2H, m), 1.43 (9H, s), 2.07-2.20 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.64 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.91 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.28-3.44 (2H, m), 3.47-3.91 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.41-7.47 (2H, m).

C) (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (7RS)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (160 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa A), se obtuvo el compuesto del título (167 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37-1.49 (9H, m), 2.13-2.31 (1H, m), 2.43 (1H, brs), 2.75 (3H, s), 3.13-3.25 (1H, m), 3.29-3.92 (7H, m), 4.44 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.43-7.50 (2H, m).

D) Monoclorhidrato de N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida

Usando (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-

{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (167 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa B), se obtuvo el compuesto del título (99 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30-2.48 (1H, m), 2.67-2.88 (4H, m), 2.99-3.48 (6H, m), 3.58-3.76 (1H, m), 3.88-4.09 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.33-7.46 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 9.22 (2H, brs).

Ejemplo 22

Monoclorhidrato de N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida

A) (7RS)-7-({[(ter-butoxicarbonil)sulfamoil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (7RS)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (160 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 9, etapa A), se obtuvo el compuesto del titulo (101 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (18H, d, J = 14.4 Hz), 2.19 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.48 (1H, brs), 3.16 (2H, brs), 3.32-3.99 (6H, m), 5.25 (1H, brs), 7.12-7.21 (1H, m), 7.39-7.54 (2H, m), ^{1}H no detectado.

B) Monoclorhidrato de N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida

Usando (7RS)-7-({[(ter-butoxicarbonil)sulfamoil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (101 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 9, etapa B), se obtuvo el compuesto del título (64 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.39 (1H, dd, J = 16.2, 9.8 Hz), 2.70-2.85 (1H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 3.06-3.19 (4H,

m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.43-6.63 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.18 (2H, brs).

Ejemplo 23

Monoclorhidrato de [(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metanol

A) 1.2-dicloro-4-{1-[(4-metoxifenoxi)metil]etenil}benceno

A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (60.3 g) en THF (800 mL) se añadió ter-butóxido de potasio (20.7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-2-(4-metoxifenoxi)etanona (48 g) en THF (400 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15.1 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73-3.88 (3H, m), 4.79 (2H, s), 5.49 (1H, s), 5.60 (1H, s), 6.81-6.93 (4H, m), 7.27-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-metoxifenoxi)metil]oxirano

A una solución de 1.2-dicloro-4-{1-[(4-metoxifenoxi)metil]etenil}benceno (15.1 g) en tolueno (161 mL) se añadió ácido metacloroperbenzoico (21.6 g) y la mezcla

se agitó a 60°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se diluyó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5.08 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85 (1H, d, J = 5.3 Hz), 3.22 (1H, d, J = 5.3 Hz), 3.77 (3H, s), 4.20-4.26 (1H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 6.79-6.88 (4H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz).

C) [(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil](3-hidroxipropil)carbamato de ter-butilo

A una solución de (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-metoxifenoxi)metil]oxirano (5.0 g) en acetonitrilo (15 mL) se añadieron carbonato de potasio (4.2 g) y 3-amino-1-propanol (1.41 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió dicarbonato de di-ter-butilo (5.28 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5.55 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39-1.86 (12H, m), 3.09-3.90 (10H, m), 3.92-4.08 (1H, m), 5.70 (1H, brs), 6.82 (4H, s), 7.27-7.58 (2H, m), 7.61-7.87 (1H, m).

D) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de [(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil](3-hidroxipropil)carbamato de ter-butilo (5.55 g) en tolueno (120 mL) se añadió cianometilenetributilfosforano (4.7 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3.18 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.68-1.84 (1H, m), 1.93-2.09 (1H, m), 2.91-3.10 (1H, m), 3.41-4.08 (9H, m), 4.29-4.65 (1H, m), 6.65-6.81 (4H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.38-7.48 (1H, m), 7.52-7.70 (1H, m).

E) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (3.18 g) en acetonitrilo (80 mL) y agua (20 mL) se añadió nitrato de amonio cérico (10.8 g) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.9 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46-1.78 (10H, m), 1.93-2.12 (1H, m), 2.65-2.89 (1H, m), 3.05 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.23-3.40 (1H, m), 3.51-3.77 (2H, m), 3.89-4.36 (3H, m), 4.66 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.20-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.9 Hz).

F) Monoclorhidrato de [(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metanol

Usando (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (240 mg) y mediante un método similar al del Ejemplo 1, etapa I), se obtuvo el compuesto del título (165 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 (1H, t, J = 7.0 Hz), 1.78 (1H, dd, J = 14.4, 2.6 Hz), 1.91-2.09 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.29 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.37-3.69 (4H, m), 3.97 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 14.4, 6.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.34 (1H, brs), 9.87 (1H, d).

Ejemplo 24

Monoclorhidrato de N-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}metansulfonamida

A) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(1.3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.0 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapa A), se obtuvo el compuesto del título (1.01 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, d, J = 11.3 Hz), 1.70-1.93 (2H, m), 3.02-3.43 (1H, m), 3.57-4.24 (7H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, brs), 7.62-7.83 (4H, m).

B) (2RS)-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(1.3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.0 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapa B), se obtuvo el compuesto del título (0.54 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, d, J = 5.3 Hz), 1.75 (1H, brs), 1.90-2.03 (1H, m), 2.71-3.17 (3H, m), 3.23-3.47 (1H, m), 3.53-3.72 (1H, m), 3.87-4.06 (2H, m), 4.16-4.51 (1H, m), 7.13-7.26 (1H, m), 7.39-7.59 (2H, m), 2H no detectado.

C) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (2RS)-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (135 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa A), se obtuvo el compuesto del título (117 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 1.72 (1H, brs), 2.01 (1H, brs), 2.68 (3H, s), 2.73-2.88 (1H, m), 3.10-3.66 (4H, m), 3.89-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.74 (1H, brs), 7.14-7.23 (1H, m), 7.41-7.56 (2H, m).

D) Monoclorhidrato de N-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}metansulfonamida

Usando (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (117 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa B), se obtuvo el compuesto del título (73 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67-1.84 (4H, m), 1.92-

2.09 (1H, m), 2.97 (1H, brs), 3.08-3.29 (2H, m), 3.47-3.61 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 13.6, 7.2 Hz), 3.87-4.02 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.01 (1H, brs), 9.48 (1H, brs).

Ejemplo 25

Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A) (4SR)-4-[(1RS)-1-(3,4-diclorofenil)-2-nitroetil]-2.2-dimetil-1,3-dioxolano

A una solución de (E)-2.2-dimetil-4-(2-nitrovinil)-1,3-dioxolano (22.29 g) sintetizada de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, 36 (25), 4447-4450 (1995) en THF (200 mL) se añadió solución 1 M de THF (193 mL) de bromo(3,4-diclorofenil)magnesio en una atmósfera inerte a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió a cloruro de amonio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12.16 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (3H, s), 1.32 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 3.66 (1H, ddd, J = 8.7, 6.4, 3.8 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 8.3, 6.4 Hz), 4.37 (1H, td, J = 6.9, 3.6 Hz), 4.70-4.85 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.37-7.47 (2H, m).

B) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina

Una solución de (4SR)-4-[(1RS)-1-(3,4-diclorofenil)-2-nitroetil]-2.2-dimetil-1,3-dioxolano (12.16 g) y níquel Raney (10 g) en etanol (100 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el solvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.40 g).

MS (ESI+): [M+H]+ 290.3.

C) (2RS)-N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina

Una solución de (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina (3.40 g) y benzaldehído (1.22 mL) en tolueno (30 mL) se sometió a destilación azeotrópica con deshidratación y la mezcla de reacción se concentró. Al residuo se añadió metanol (20 mL) y borhidruro de sodio (222 mg) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y ácido clorhídrico 1 N se añadió. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3.72 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.45 (1H, brs), 2.84-2.93 (3H, m), 3.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.67-3.81 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 4.26-

4.35 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.19-7.41 (7H, m).

D) N-bencil-2-cloro-N-{(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}acetamida

A una solución de (2RS)-N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina (3.72 g) y trietilamina (1.63 mL) en THF (30 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (0.783 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3.99 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (3H, s), 1.33 (3H, s), 3.23-3.58 (3H, m), 3.70-4.01 (3H, m), 4.10-4.87 (4H, m), 7.01-7.22 (3H, m), 7.27-7.46 (5H, m).

E) N-bencil-N-[(2R,3S)-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutil]-2-cloroacetamida

Una solución de N-bencil-2-cloro-N-{(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}acetamida (3.99 g) y ácido clorhídrico 2 N (10 mL) en THF (10 mL) se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida.

El residuo se disolvió en DMF (20 mL), trietilamina (1.45 mL), cloruro de ter-butil(dimetil)sililo (1.45 g) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4.13 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.02 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.87 (9H, s), 3.05-3.26 (3H, m), 3.41 (1H, dd, J = 10.2, 6.8 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.80-3.89 (1H, m), 4.03-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.70 (1H, d, J = 17.0 Hz), 7.06-7.25 (3H, m), 7.27-7.45 (5H, m).

F) (6RS,7SR)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de N-bencil-N-[(2R,3S)-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutil]-2-cloroacetamida (4.13 g) en THF (100 mL) se añadió ter-butóxido de sodio (897 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3.52 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.2.

G) [(6RS,7SR)-4-bencil-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona (3.11 g) en THF (20 mL) se añadió solución 1 M de THF (13.8 mL) de complejo de borano-THF a 0°C y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió metanol y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió ácido clorhídrico 6 N (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2.22 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.86 (1H, brs), 2.63-2.80 (2H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.95-3.14 (2H, m), 3.18 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.64-3.76 (3H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.20 (1H, dt, J = 8.7, 4.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.27-7.38 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.9 Hz).

H) (6RS,7SR)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano

Una solución de [(6RS,7SR)-4-bencil-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol (1.63 g), trietilamina (0.741 mL), cloruro de ter-butildimetilsililo (738 mg) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La

mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.93 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.08 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 2.59-2.88 (3H, m), 2.99-3.16 (3H, m), 3.34 (1H, dd, J = 10.2, 6.8 Hz), 3.60-3.71 (3H, m), 3.98 (1H, dt, J = 12.1, 3.6 Hz), 4.08-4.17 (1H, m), 7.18-7.38 (7H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).

I) *Monoclorhidrato de* [(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano (250 mg) en acetonitrilo (1.5 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0.0786 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico y los cristales crudos obtenidos se recristalizaron en etanol/éter/agua para dar el compuesto del título (76.8 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2.

Ejemplo 26

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

A) (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Una solución de monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol (1.04 g), dicarbonato de di-ter-butilo (799 mg) y trietilamina (1.02 mL) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.02 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, d, J = 11.3 Hz), 1.73-1.85 (1H, m), 2.94-3.45 (5H, m), 3.57-3.85 (2H, m), 3.94-4.27 (3H, m), 7.06-7.20 (1H, m), 7.29-7.48 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (101.8 mg) y mediante un método similar al del Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título (30.4 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2.

Ejemplo 27

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (920 mg) y mediante un método similar al del Ejemplo 21, etapas A) y B) y Ejemplo 6, etapas C) y D), se obtuvo el compuesto del título (55.7 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3.

Ejemplo 28

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (920 mg) y mediante un método similar al del Ejemplo 21, etapas A) y B) y Ejemplo 3, etapas D) y E), se obtuvo el compuesto del titulo (74.3 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2.

Ejemplo 29

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (920 mg) y mediante un método similar al del Ejemplo 21, se obtuvo el compuesto del titulo (39.0 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.2.

Ejemplo 30

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (920 mg) y mediante un método similar al del Ejemplo 21, etapas A) y B) y Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título (66.6 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2.

Ejemplo 31

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

A) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (67.28 g) se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 900/100) para dar (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (29.9 g, >99.6% ee., tasa de recuperación 98%) con un tiempo de retención más largo y el compuesto del título (31.3 g, >99.9% ee., tasa de recuperación 100%) con un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.17 (1H, m), 3.05-3.28 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 14.9, 6.6 Hz), 3.49-3.65 (2H, m), 4.02-4.12 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J = 9.8, 4.5 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

El cloruro de metansulfonilo (1.366 mL, 17.65 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (5.11 g, 13.58 mmol) y trietilamina (2.84 mL, 20.37 mmol) en THF (50 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se

evaporó para dar el compuesto del título (5.95 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.33-2.46 (1H, m), 2.89 (1H, brs), 3.02 (2H, brs), 3.41-3.55 (1H, m), 3.57-3.90 (4H, m), 3.97-4.16 (3H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41-7.47 (2H, m).

C) (6R,7R)-6-[(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

El hidruro de sodio al 60% (0.086 g) se añadió a una solución mixta de 3-ciano-2-hidroxipiridina (0.206 g) en 1.2-dimetoxietano (4 mL)-DMF (2 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 5 min. A la solución de reacción se añadió bromuro de litio (0.248 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. A la solución de reacción se añadió una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (0.65 g) en 1.2-dimetoxietano (4 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.59 g, 86%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.91 (1H, brs), 3.06-3.28 (2H, m), 3.56-3.76 (2H, m), 3.79-4.12 (5H, m), 6.25 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37-7.53 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.9 Hz).

D) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-oxo-3-(5-oxo-

4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Hidrógeno-carbonato de sodio (829 mg, 9.87 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (686 mg, 9.87 mmol) se añadieron a una solución de (6R,7R)-6-[(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (590 mg, 1.23 mmol) en DMSO (4 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con THF (10 mL), diazabicicloundeceno (0.184 mL, 1.23 mmol) y carbonil-1.1'-bisimidazol (299 mg, 1.85 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó en etanol-hexano para dar el compuesto del título (480 mg, 0.893 mmol, 72.6%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (9H, s), 2.89 (1H, brs), 3.05-3.30 (2H, m), 3.62 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.77 (1H, t, J = 11.5 Hz), 3.95-4.16 (4H, m), 4.34 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.47 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.19-7.28 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.53 (1H, brs), 8.26 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 10.39 (1H, brs).

E) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-

1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Una solución 14 N de cloruro de hidrógeno-etanol (2 mL, 28.00 mmol) se añadió a una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-oxo-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (795 mg, 1.48 mmol) en etanol (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y at 80°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió por filtración y se lavó con etanol-hexano para dar el compuesto del título (655 mg, 1.383 mmol, 93%).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.10-3.39 (5H, m), 3.76-3.90 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.39 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 9.45 (1H, brs), 12.00 (1H, brs), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0.

Ejemplo 32

Semifumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

A) (6S,7R)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.43 g) en DMF (15 mL) se añadió azida sódica (322 mg) y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, agua destilada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del titulo (1.23 g).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 301.0, 302.9.

B) (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.23 g) en THF (12.5 mL) y agua destilada (2.5 mL) se añadió trifenilfosfina (967 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (1.12 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.4, 377.3.

C) (6R,7R)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en THF (2 mL) se añadieron trietilamina (0.084 mL) y cloruro de acetilo (47 mg) y la mezcla se agitó a bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida, agua destilada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (162 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 317.0.

D) Semifumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

A una solución de (6R,7R)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (160 mg) en etanol (0.5 mL) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol y una solución de ácido fumárico (39.3 mg) en etanol se añadió. El solvente se evaporó a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (73.5 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73 (3H, s), 2.17 (1H, td, J = 8.9, 4.4 Hz), 2.78-3.05 (6H, m), 3.58 (1H, ddd, J = 12.7, 8.7, 4.2 Hz), 3.91 (1H, dt, J = 12.6, 3.2 Hz), 4.27 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.49 (1H, s), 7.29-7.46 (1H, m), 7.54-7.72 (2H, m), 7.88 (1H, t, J = 5.3 Hz), 2H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3, 319.3.

Ejemplo 33

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (165 mg) en THF (2.5 mL) se añadieron trietilamina (89 mg) y cloruro de metoxiacetilo (71.6 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, agua destilada se añadió al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (161 mg).

MS (ESI+): $[M+1]^+$ 447.1, 449.0.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

A una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (161 mg) en etanol (1 mL) se añadió solución 14.0 M de cloruro de hidrógeno-etanol (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron en etanol para dar el compuesto del título (125 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-2.69 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.01 (1H, dq, J = 8.5, 7.0 Hz), 3.07-3.32 (7H, m), 3.71-3.86 (3H, m), 3.91-4.03 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.67 (1H, d, J =

8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.07 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.02 (1H, brs), 9.42 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.0, 349.0.

Ejemplo 34

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

A) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en THF (2 mL) se añadieron trietilamina (60.7 mg) y cloruro de metansulfonilo (68.7 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, agua destilada se añadió al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (161 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 353.0, 355.0.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

A una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (162 mg) en etanol (0.5 mL) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Los cristales obtenidos se

recristalizaron en etanol-agua para dar el compuesto del título (109 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.52-2.61 (1H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.15 (1H, dt, J = 13.1, 4.0 Hz), 3.20-3.32 (2H, m), 3.44 (1H, dd, J = 13.8, 2.3 Hz), 3.79 (1H, ddd, J = 13.6, 8.9, 4.2 Hz), 4.02 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.19 (2H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.9, 355.0.

Ejemplo 35

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

A) (6S,7R)-6-({[(ter-butoxicarbonil)sulfamoil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en acetonitrilo (2 mL) se añadió N-(ter-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanuro (181 mg) preparado por medio del método descrito en Organic Letters, 2001, 3 (14), 2241-2243 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, agua destilada se añadió al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título

(172 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (18H, d, J = 5.3 Hz), 2.16-2.36 (1H, m), 2.79-2.94 (1H, m), 2.97-3.19 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.58 (1H, td, J = 12.3, 2.3 Hz), 4.01-4.15 (3H, m), 4.28 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.88 (1H, brs), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 4.3 Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.5 Hz).

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

A una solución de (6S,7R)-6-({[(ter-butoxicarbonil)sulfamoil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (172 mg) en etanol (0.5 mL) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron en etanol-agua para dar el compuesto del título (89 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.52-2.61 (1H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 3.10-3.31 (3H, m), 3.39-3.54 (1H, m), 3.80 (1H, ddd, J = 12.5, 8.3, 3.8 Hz), 4.02 (1H, dt, J = 14.0, 3.8 Hz), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.56 (2H, s), 6.78 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.19 (2H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.1, 356.0.

Ejemplo 36

Monofumarato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (10 g) en acetonitrilo (133 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (13.53 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (8.3 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43-1.56 (9H, m), 2.87-3.37 (2H, m), 3.48-3.77 (2H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.69-5.13 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 7.40-7.56 (1H, m), 9.46-9.85 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 274.0.

B) Ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico

A una solución mixta de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (7.3 g) en 2-metil-2-buteno (45 mL), ter-butanol (100 mL) y THF (100 mL) se añadió gota a gota una solución de clorito de sodio (10.58 g) y dihidrógeno-fosfato de potasio (16.38 g) en agua (160 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de silice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7.0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.56 (9H, m), 2.73-3.08 (1H, m), 3.14-3.91 (3H, m), 3.94-4.25 (3H, m), 4.73 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), ^{1}H no detectado.

C) (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}amino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico (1.0 g) en tolueno (10 mL) se añadieron difenilfosforilazida (0.828 mL) y trietilamina (0.536 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (0.727 mL) a 90°C y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.67 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.61-1.65 (2H, m), 3.04-3.24 (1H, m), 3.41-3.77 (2H, m), 3.86-4.20 (7H, m), 5.05-6.02 (1H, m), 7.14-7.25 (1H, m), 7.37 (2H, s).

D) (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-

oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}amino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (0.67 g) en THF (5 mL) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (5.2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0.4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (11H, s), 3.08 (1H, brs), 3.32-3.84 (5H, m), 3.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.05-4.13 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

E) (6R,7S)-6-(acetilamino)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.3 g) en THF (13 mL) se añadieron trietilamina (0.752 mL) y cloruro de acetilo (0.385 mL) a 0°C y la mezcla se calentó gradualmente desde 0°C hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.965 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 1.87 (3H,

s), 3.02-3.23 (1H, m), 3.45-3.73 (2H, m), 3.83-4.17 (4H, m), 4.45 (1H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32-7.58 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 346.9.

F) Monofumarato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

A (6R,7S)-6-(acetilamino)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se desalificó por medio de una resina sólida de extracción de fases (columna: una resina sólida de extracción de fases PL StrastoSphere (PL-HCO_3 MP StratoSpheres™), 500 mg, StrastoSphere, fase móvil: metanol). A una solución del residuo obtenido por concentración a presión reducida en etanol se añadió una solución de ácido fumárico (33.7 mg) en etanol. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (130 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.74 (3H, s), 2.87-3.14 (4H, m), 3.59-3.80 (1H, m), 3.97-4.17 (2H, m), 4.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.56 (2H, s), 7.23-7.39 (1H, m), 7.47-7.67 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.7 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.2.

Ejemplo 37

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]sulfamida

A) (6R,7S)-6-{[(ter-butoxicarbonil)sulfamoil]amino}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) en acetonitrilo (5 mL) se añadió N-(ter-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanuro (375 mg) preparado por medio del método descrito en Organic Letters, 3 (14), 2241-2243 (2001) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de silice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (200 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.65 (18H, m), 2.92-3.28 (1H, m), 3.41-4.29 (7H, m), 6.79 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.9 Hz), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 538.1.

B) Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]sulfamida

A (6R,7S)-6-{[(ter-butoxicarbonil)sulfamoil]amino}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (105 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24 (2H, dd, J = 6.2, 4.0 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 14.4, 7.6 Hz), 3.51-3.62 (1H, m), 3.79-3.97 (2H, m), 4.02-4.20 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 8.7

Hz), 6.71 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.41-9.83 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.0.

Ejemplo 38

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

A) (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Un racemato (14.7 g) de (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 900/100) para dar el compuesto del título (7.1 g) con un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.03-2.20 (1H, m), 3.02-3.74 (5H, m), 4.02-4.16 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J = 9.8, 4.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 10.0, 1.7 Hz), 7.29-7.41 (1H, m).

B) (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (4.50 g) en THF (41.7 mL) se añadieron trietilamina (3.49 mL) y cloruro de metansulfonilo (1.94 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (6.01 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.33-2.46 (1H, m), 2.85-3.08 (3H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.57-3.92 (5H, m), 3.96-4.18 (2H, m), 4.22 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.4, 1.9 Hz), 7.34-7.43 (1H, m).

C) (6S,7R)-6-(azidometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (4.00 g) en DMF (46 mL) se añadió azida sódica (891 mg) y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por filtración en gel de sílice para dar el compuesto del título (6.76 g).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 285.1.

D) (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-6-(azidometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (3.51 g) en THF (38 mL) y agua destilada (7.7 mL) se añadió trifenilfosfina (2.87 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se

evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del titulo (2.42 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.1.

E) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.30 g) en THF (18 mL) se añadieron trietilamina (0.757 mL) y cloruro de metoxiacetilo (472 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.11 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 431.2.

F) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

A una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.11 g) en etanol (13 mL) se añadió solución 14.0 M de cloruro de hidrógeno-etanol (12.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se recristalizaron en etanol-hexano para dar el compuesto del título (715 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.69 (1H, m), 2.80-

2.90 (1H, m), 2.95-3.31 (8H, m), 3.72-3.85 (3H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 10.6, 1.5 Hz), 7.58-7.66 (1H, m), 8.00-8.14 (1H, m), 8.92-9.58 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 39

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_3$)metiloxi]acetamida

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[({[($^2H_3$)metiloxi]acetil}amino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg), ácido 2-($^2H_3$)metoxiacético (93 mg), 1H-benzotriazol-1-ol (136 mg) y trietilamina (0.291 mL) en THF (4.2 mL) se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (192 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (275 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 334.3.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_3$)metiloxi]acetamida

A (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-

[({[($^2H_3$)metiloxi]acetil}amino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (275 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4.75 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales obtenidos por concentración a presión reducida se pulverizaron con etanol-éter diisopropílico para dar el compuesto del titulo (206 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-2.71 (1H, m), 2.78-2.91 (1H, m), 2.93-3.38 (7H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.48-7.66 (2H, m), 8.00-8.14 (1H, m), 8.94-9.75 (2H, m).

Ejemplo 40

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-etoxiacetamida

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(etoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg), ácido etoxiacético (35 mg), 1H-benzotriazol-1-ol (67.8 mg) y trietilamina (0.146 mL) en THF (2.1 mL) se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (96 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato

de etilo) para dar el compuesto del título (125 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 445.1.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-etoxiacetamida

A (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(etoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (125 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2.11 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se recristalizaron en etanol-éter diisopropílico para dar el compuesto del titulo (92.0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.57-2.72 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 2.97-3.29 (5H, m), 3.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.73-3.86 (3H,m), 3.91-4.03 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.58-7.67 (1H, m), 7.97 (1H, t), 8.99-9.70 (2H, m).

Ejemplo 41

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1-metiletoxi)acetamida

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[(1-metiletoxi)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg), ácido (1-metiletoxi)acético (119 mg), 1H-benzotriazol-1-ol (136 mg) y trietilamina (0.291 mL) en THF (4.2 mL) se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-

N'-etilcarbodiimida (192 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (384 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 359.3.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1-metiletoxi)acetamida

A (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[(1-metiletoxi)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (384 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (6.28 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se cristalizó en solvente de etanol-hexano para dar el compuesto del título (153.4 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.56-2.71 (1H, m), 2.78-2.91 (1H, m), 2.99-3.33 (7H, m), 3.48-3.62 (1H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.69 (2H, m), 7.83 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.92-9.62 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.2.

Ejemplo 42

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-

butilo

El hidruro de sodio al 60% (45.3 mg, 1.13 mmol) se añadió a una solución mixta de 2-hidroxipiridina (86 mg, 0.91 mmol) en 1.2-dimetoxietano (2 mL) y DMF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 min, bromuro de litio (131 mg, 1.51 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Tras agitar durante 10 min, a la mezcla de reacción se añadió una solución de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (331 mg, 0.76 mmol) en 1.2-dimetoxietano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (267 mg, 0.611 mmol, 81%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.58 (9H, m), 2.55-2.96 (1H, m), 3.11-3.35 (1H, m), 3.45-3.80 (3H, m), 3.82-4.01 (2H, m), 4.02-4.26 (2H, m), 6.12 (1H, brs), 6.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88-7.31 (4H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.2.

B) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2(1H)-ona

Una solución 14 N de cloruro de hidrógeno-etanol (1 mL, 14.00 mmol) se añadió a una solución (3 mL) de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (267 mg, 0.61 mmol) en etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3

h. El residuo se concentró, se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante un tiempo. El material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título (227 mg, 0.608 mmol, 100%).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.04-3.32 (5H, m), 3.64 (1H, dd, J = 13.2, 5.3 Hz), 3.77-3.88 (1H, m), 3.91-4.06 (2H, m), 4.54 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.17 (1H, td, J = 6.7, 1.3 Hz), 6.27-6.33 (1H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 6.6, 1.7 Hz), 7.50-7.61 (2H, m), 9.24 (1H, brs), 9.80 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1.

Ejemplo 43

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

El hidruro de sodio al 60% (0.274 g, 6.85 mmol) se añadió a una solución mixta de 3-ciano-2-hidroxipiridina (0.658 g, 5.48 mmol) en 1.2-dimetoxietano (10 mL)-DMF (5 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 min. A la solución de reacción se añadió bromuro de litio (0.793 g, 9.13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. A la solución de reacción se añadió una solución de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2 g, 4.57 mmol) en 1.2-dimetoxietano (10 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.757 g, 3.80 mmol, 83%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.90 (1H, brs), 3.06-3.28 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.81-4.12 (5H, m), 6.26 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz).

B) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[2-oxo-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Hidrógeno-carbonato de sodio (2.53 g, 30.14 mmol) y monoclorhidrato de hidroxilamina (2.094 g, 30.14 mmol) se añadieron a una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.74 g, 3.77 mmol) en DMSO (4 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (15 mL), diazabicicloundeceno (0.564 mL, 3.77 mmol) y 1.1'-carbonildiimidazol (0.917 g, 5.66 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.826 g, 3.51 mmol, 93%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.79-2.96 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 11.5 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 14.7, 4.5 Hz), 3.61 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.76 (1H, t, J = 11.9 Hz), 4.01 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.05-4.18 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 12.5 Hz), 6.49 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz), 8.69 (1H, d, J = 6.0 Hz), 10.46 (1H, brs).

C) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Una solución 14 N de cloruro de hidrógeno-etanol (0.5 mL, 7.00 mmol) se añadió a una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[2-oxo-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (180 mg, 0.35 mmol) en etanol (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (4 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (149 mg, 0.325 mmol, 94%).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.08-3.35 (5H, m), 3.76-3.89 (2H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.41 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 9.19 (1H, brs), 9.71 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.0.

Ejemplo 44

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(metoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

2-Hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (1.48 g) y carbonato de potasio (2.23 g) se añadieron a una solución de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (3.53 g) en 1.2-dimetoxietano (70 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.88 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, brs), 2.99 (1H, brs), 3.17 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.43-3.79 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.89-4.12 (4H, m), 6.23 (1H, brs), 7.06-7.24 (2H, m), 7.29-7.44 (1H, m), 7.97-8.16 (1H, m), 8.20 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 495.1.

B) Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (8.73 mL) se añadió a una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-

fluorofenil)-6-{[3-(metoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.88 g) en etanol (25 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, éter dietílico se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con agua. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en acetato de etilo (5 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (22 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, acetonitrilo se añadió al residuo y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se disolvió en acetonitrilo acuoso al 10% (17 mL) y un material insoluble se filtró. Al licor madre se añadió acetonitrilo (50 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (2.01 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.10-3.31 (5H, m), 3.77-3.87 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 13.6, 5.7 Hz), 4.03 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 13.6, 7.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.66 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.51-7.58 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz), 9.12 (1H, brs), 9.70 (1H, brs), 14.24 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 45

Monoclorhidrato de (1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

A) (2RS,3RS)-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutanoenitrilo

A una solución de cianuro de 3,4-diclorobencilo (28.3 g) en THF (300 mL) se añadió gota a gota solución 1.6 M de n-butil-litio/hexano (100 mL) bajo argón con purga a -78°C y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, el 2-(ter-butildimetilsililoxi)acetaldehído (29.2 g) se añadió gota a gota a -78°C y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se neutralizó con agua a -78 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (10% - 50%)) para dar un aceite amarillo (53.5 g), que se cristalizó en hexano helado para dar el compuesto del título (23.3 g) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.10 (6H, d, J = 3.0 Hz), 0.92 (9H, s), 2.54 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.50-3.63 (1H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.85-3.96 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.15-7.31 (1H, m), 7.48 (2H, m).

El licor madre en la cristalización antes mencionada se concentró para dar una mezcla aproximada 6:1 de (2RS,3SR)-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutanoenitrilo y (2RS,3RS)-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutanoenitrilo se obtuvo en forma de un aceite amarillo (27.5 g).

B) (2RS)-(3,4-diclorofenil)[(4RS)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanonitrilo

A una solución de (2RS,3RS)-4-{[ter-

butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutanoenitrilo (152 g) en tolueno (1000 mL) se añadieron 2.2-dimetoxipropano (131.8 g) y ácido p-toluensulfónico (8.02 g) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno purgando a 80°C durante 2 h. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título (99 g) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, s), 1.48 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 4.06 (1H, dd, J = 9.1, 6.1 Hz), 4.37 (1H, q, J = 5.7 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.47-7.51 (2H, m).

C) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4RS)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina

A una solución de (2RS)-(3,4-diclorofenil)[(4RS)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanonitrilo (10.0 g) en tolueno (100 mL) se añadió gota a gota solución 1.5 M de hidruro de diisobutilalumino/tolueno (51.3 mL) bajo nitrógeno con purga a -78°C y la mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se neutralizó con agua a -78°C, se añadió solución acuosa de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (10.2 g) en forma de un aceite incoloro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.2-1.7 (2H, br), 1.36

(3H, s), 1.44 (3H, s), 2.70 (1H, td, J = 8.7, 4.9 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 12.8, 8.3 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 3.46-3.52 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J = 8.3, 6.0 Hz), 4.19-4.28 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz).

D) (2RS)-N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4RS)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina

A una solución de (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4RS)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina (10.1 g) en tolueno (200 mL) se añadió benzaldehído (4.43 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h mientras se deshidrataba con una trampa de Dean-Stark, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (60 mL), el tetrahidroborato de sodio (658 mg) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se neutralizó con agua, metanol se evaporó a presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (5% - 100%)) para dar el compuesto del título (7.96 g) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.37 (3H, m), 1.38-1.44 (3H, m), 1.59 (2H, brs), 2.82-2.96 (1H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.49 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz), 3.67-3.85 (2H, m), 4.07-4.25 (1H, m), 4.70 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.17-7.41 (7H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2.

E) (2RS,3RS)-4-(bencilamino)-3-(3,4-

diclorofenil)butano-1,2-diol

A una solución de (2RS)-N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4RS)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina (7.95 g) en THF (32 mL) se añadió ácido clorhídrico 1.0 N (31.4 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo nitrógeno purgando a 50°C durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (7.50 g) en forma de un aceite marrón pálido. Esto se usó sin purificación para la siguiente etapa.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-2.63 (2H, m), 2.89 (1H, ddd, J = 11.2, 8.4, 3.0 Hz), 3.01 (1H, dd), 3.11 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 11.7, 3.8 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 11.5, 3.2 Hz), 3.76-3.91 (2H, m), 3.97 (1H, dt, J = 8.3, 3.4 Hz), 4.70 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.18-7.47 (7H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.2.

F) (2RS,3RS)-4-(bencilamino)-1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(3,4-diclorofenil)butan-2-ol

Una solución de ter-butildimetilclorosilano (3.65 g) en THF (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de (2RS,3RS)-4-(bencilamino)-3-(3,4-diclorofenil)butano-1,2-diol (7.50 g) y trietilamina (9.22 mL) en THF (35 mL) a 0°C. Bajo purga de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 100%)) para dar el compuesto del título (6.42 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.09-0.05 (6H, m), 0.80-0.93 (9H, m), 1.55-2.67 (1H, m), 2.91-3.05 (2H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J = 10.6, 4.5 Hz), 3.39-3.51 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.87 (1H, dt, J = 7.7, 4.1 Hz), 4.71 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.19-7.45 (7H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.2.

G) N-bencil-N-[(2RS,3RS)-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutil]-2-cloroacetamida

A una solución de (2RS,3RS)-4-(bencilamino)-1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(3,4-diclorofenil)butan-2-ol (6.40 g) y trietilamina (2.16 mL) en THF (50 mL) se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1.23 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 30%)) para dar el compuesto del título (6.83 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.55-1.80 (1H, br), 3.00-5.00 (10H, m), 6.95-7.50 (8H, m).

H) (6RS,7RS)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona

A una solución de N-bencil-N-[(2RS,3RS)-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutil]-2-cloroacetamida (44.7 g) en THF (450 mL) se añadió metóxido de sodio (5.46 g) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (10% - 50%)) para dar el compuesto del título (40.6 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86-0.91 (6H, m), 2.05-2.11 (9H, m), 2.98 (1H, ddd, J = 10.0, 7.4, 3.0 Hz), 3.39-3.48 (1H, m), 3.50-3.78 (3H, m), 4.10 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.47 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.68-4.79 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.28-7.45 (5H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.1.

I) (6RS,7RS)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano

A una solución de (6RS,7RS)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-3-ona (40.5 g) en THF (150 mL) se añadió gota a gota solución 1.2 M de complejo de borano·THF/THF (150 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo nitrógeno purgando a 60°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua cuidadosamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con acetato

de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (30.7 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00-0.03 (6H, m), 0.84-0.90 (9H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.82-3.07 (2H, m), 3.41-3.57 (2H, m), 3.59 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.61-3.72 (1H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.20-7.36 (6H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 480.2.

J) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-4-bencil-7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano (10.0 g) en acetonitrilo (50 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (4.46 g) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno purgando a 80°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, agua se añadió, la mezcla se agitó a 80°C durante 10 min y el solvente se evaporó. Al residuo se añadieron agua (50 mL), THF (50 mL) y trietilamina (3.16 g), ten dicarbonato de di-ter-butilo (6.81 g) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras evaporar el solvente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente;

hexano:acetato de etilo (10% - 100%)) para dar (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (7.14 g) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.61-1.79 (1H, m), 2.07-2.27 (1H, m), 2.82-2.99 (1H, m), 3.22-3.99 (7H, m), 4.11-4.33 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 276.0.

(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (25.6 g) se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD LF001, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/2-propanol = 900/100) para dar el compuesto del título (11.4 g) con un tiempo de retención más largo (exceso enantiomérico 99.9% ee).

Además, (6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se obtuvo en forma de un compuesto (12.3 g) con un tiempo de retención más corto (exceso enantiomérico >99.9% ee).

K) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de cloruro de oxalilo (1.52 g) en THF (20 mL) se añadió dimetilsulfóxido (1.87 g) a -78°C y la mezcla se agitó durante 20 min. Una solución de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (3.0 g) en THF (10 mL) y trietilamina (7.78 mL) se añadieron a -78°C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (2.89 g) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.54 (9H, m), 3.30 (1H, dt, J = 9.4, 5.5 Hz), 3.67 (4H, brs), 3.89 (1H, brs), 4.04-4.23 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.60 (1H, brs).

L) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3.59 g) en THF (30 mL) se enfrió bajo nitrógeno purgando hasta -78°C y se añadió solución 1.6 M de n-butil-litio/hexano (5.79 mL). La mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 20 min y una solución de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.89 g) en THF (50 mL) se añadió. Tras agitar a 0°C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 30%)) para dar el compuesto del título (1.10 g) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.50 (9H, m), 2.88 (1H, brs), 3.25-3.60 (3H, m), 3.65-4.40 (4H, m), 4.95-5.15 (2H, m), 5.51-5.72 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 316.0.

M) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución mixta de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.08 g) y N-óxido de 4-metilmorfolina (680 mg) en acetonitrilo (6 mL)/acetona (6 mL)/agua (6 mL) se añadió catalizador inmovilizado con óxido de osmio (VIII) I (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. cat. 153-02581) (700 mg) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno con purga a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó (producto de aproximadamente 1.07 g). 900 mg de ello se purificaron por HPLC (columna: Sunrise C18-SAC 20×150 mm, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 5 mM de acetato de amonio)) para dar el compuesto del título (diastereómero con un tiempo de retención más corto) (610 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.54 (9H, m), 2.22 (1H, brs), 2.65 (1H, brs), 2.91-3.06 (1H, m), 3.19-3.83 (7H, m), 3.89 (1H, brs), 3.95 (1H, dd, J = 10.6, 3.0 Hz), 4.26 (1H, brs), 6.99-7.08 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 306.0.

Además, (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1R)-1,2-dihidroxietil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (170 mg) con un tiempo de retención más largo se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.56 (9H, m), 2.09-

2.66 (2H, m), 3.17-4.01 (10H, m), 4.21 (1H, brs), 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 306.0.

N) Monoclorhidrato de (1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

A una solución de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo (450 mg) en etanol (8 mL) se añadió 12 mol/kg de solución de cloruro de hidrógeno-etanol (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en agua-etanol-éter dietílico para dar el compuesto del título (340 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.86-3.74 (8H, m), 3.74-4.25 (3H, m), 4.49 (1H, brs), 4.74 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.17 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.2.

Ejemplo 46

Monoclorhidrato de (1R)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

A una solución de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1R)-1,2-dihidroxietil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo (170 mg) obtenida en el Ejemplo 45, etapa M) en etanol (5 mL) se añadió 12 mol/kg de solución de cloruro de hidrógeno-etanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en agua-etanol-éter dietílico para dar el compuesto del título (115 mg) en forma

de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.83-4.67 (12H, m), 4.90 (1H, brs), 7.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (2H, brs), 9.09 (1H, brs), 9.74 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.2.

Ejemplo 47

Monoclorhidrato de [(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A) (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Un racemato (50.4 g) de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 65/35) para dar el compuesto del título (20 g) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1.39 (9H, s), 2.17-2.11 (1H, m), 2.48-2.43 (1H, m), 3.54-3.43 (5H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.87-3.84 (1H, d, J = 12 Hz), 7.30-7.27 (1H, d, J = 12 Hz), 7.48-7.46 (1H, d, J = 8 Hz), 7.53 (1H, s), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.0.

B) Monoclorhidrato de [(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A una solución de (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (206.2 mg) en etanol (2 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y los cristales obtenidos se recristalizaron en etanol y

acetato de etilo para dar el compuesto del título (134.5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34 (1H, dd, J = 16.2, 9.8 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.6, 7.6 Hz), 3.01-3.21 (3H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.61-7.67 (1H, m), 8.83-9.24 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 277.1.

Ejemplo 48

Monoclorhidrato de [(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)

(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (15.8 g) se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/2-propanol = 800/200) para dar (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (7.9 g, >99.9% ee., tasa de recuperación 100%) con un tiempo de retención más corto. Usando este compuesto y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

Ejemplo 49

Monoclorhidrato de [(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)

(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó mediante un método similar al del Ejemplo 48 y el compuesto del título se obtuvo usando (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo con

un tiempo de retención más largo y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

Ejemplo 50

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

Ejemplo 51

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6RS,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapas C y D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

Ejemplo 52

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea

Usando (6RS,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo e isocianato de etilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.1.

Ejemplo 53

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6RS,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 54

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

Usando (6RS,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.1.

Ejemplo 55

Monoclorhidrato de ácido {[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}acético

A) (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) (500 mg) obtenida en el Ejemplo 49 en THF (4.5 mL) se añadió 4-(cloroacetil)morfolina (0.346 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

(hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (649 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46-1.56 (9H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 3.12-4.08 (18H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.36-7.48 (2H, m).

B) Ácido {[(6R*,7R*)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}acético

A una solución de (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (649 mg) en THF (2.5 mL) y metanol (2.5 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio 1 hidrato (108 mg) en agua destilada (1.5 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. Por otra parte, una solución de hidróxido de litio 1 hidrato (108 mg) en agua destilada (1.5 mL) se añadió, la mezcla se agitó a 70°C durante la noche y se neutralizó con solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (381 mg).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 432.2.

C) Monoclorhidrato de ácido {[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}acético

Usando ácido {[(6R*,7R*)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}acético (127 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título (159 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 334.6.

Ejemplo 56

Monoclorhidrato de 1-({[(6R*,7R*)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}acetil)azetidin-3-ol

(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 49 llevó a un derivado de ácido carboxilico por medio de una operación similar a la del Ejemplo 55, etapas A y B. Usando el derivado de ácido carboxílico y azetidin-3-ol y por amidación de acuerdo con el Ejemplo 41, etapa A y una operación similar a la del Ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.3.

Ejemplo 57

Monoclorhidrato de (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(1.1-dióxidotiomorfolin-4-il)-2-oxoetoxi]metil)-1,4-oxazepano

(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 49 llevó a un derivado de ácido carboxilico por medio de una operación similar a la del Ejemplo 55, etapas A y B. Usando el derivado de ácido carboxílico y tiomorfolina 1.1-dióxido y por amidación de acuerdo con Ejemplo 41, etapa A y una operación similar a la del Ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 451.3.

Ejemplo 58

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico

A) (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(metoxicarbonil)fenoxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-

(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) (500 mg) obtenido en el Ejemplo 49, salicilato de metilo (0.257 mL) y trifenilfosfina (1.05 g) en THF (5 mL) se añadió gota a gota dietilazodicarboxilato (1.8 mL, solución 2.2 M de tolueno) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se calentó gradualmente de 0°C a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (160 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.52 (9H, m), 3.15-3.52 (2H, m), 3.54-3.75 (3H, m), 3.77-4.02 (6H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.43 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 7.75 (1H, d, J = 6.4 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 410.2.

B) ácido 2-{[(6R*,7R*)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico

A una solución de (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(metoxicarbonil)fenoxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (160 mg) en metanol (2 mL) se añadió solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida

para dar el compuesto del título (110 mg).

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 494.0.

C) Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico

Al ácido 2-{[(6R*,7R*)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico (50 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (20 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.01 (1H, brs), 3.43 (2H, brs), 3.56-4.16 (6H, m), 5.19 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.34-7.49 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz), 9.06 (1H, brs), 9.70 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396.1.

Ejemplo 59

Monoclorhidrato de ácido 3-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico

De la misma manera que en el Ejemplo 58, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396.2.

Ejemplo 60

Monoclorhidrato de ácido 4-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico

De la misma manera que en el Ejemplo 58, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.9.

Ejemplo 61

Monoclorhidrato de 1-[(2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)carbonil]azetidin-3-ol

Usando ácido 2-{[(6R*,7R*)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico (60 mg) obtenido en el Ejemplo 58, etapa B) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título (20 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 451.0.

Ejemplo 62

Monoclorhidrato de N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

A) (2RS,3SR)-3-(3,4-diclorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3,4-diclorobenzaldehído (51.0 g) y cloroacetato de metilo (51 mL) en metanol (500 mL) se añadió solución al 28% de metóxido de sodio/metanol (68 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto resultante se recogió por filtración y se lavó con agua destilada para dar el compuesto del título (90.9 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.46 (1H, d, J = 1.5 Hz), 3.84 (3H, s), 4.07 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz).

B) Ácido (2RS,3SR)-3-(3,4-diclorofenil)oxirano-2-carboxílico

A una solución de (2RS,3SR)-3-(3,4-diclorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo (90.9 g) en metanol (500 mL) se añadió solución 4 N de hidróxido de sodio (138 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

2 h. La solución de reacción se filtró y se lavó con metanol. Al licor madre se añadió ácido clorhídrico 3 N (400 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto resultante se recogió por filtración y se lavó con agua destilada para dar el compuesto del título (57.3 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 4.20 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58-7.84 (2H, m), 13.39 (1H, brs).

C) (2RS,3SR)-N-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)oxirano-2-carboxamida

A una solución mixta de ácido (2RS,3SR)-3-(3,4-diclorofenil)oxirano-2-carboxílico (50.0 g) y 2-(bencilamino)etanol (38.9 g) en THF (700 mL)-metanol (100 mL) se añadió cloruro de 4-(4.6-dimetoxi-1.3.5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (71.2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró, el residuo se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (42.2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.93-2.82 (1H, m), 3.42-4.26 (6H, m), 4.45-4.92 (2H, m), 6.76-7.60 (8H, m).

D) (6RS,7RS)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-5-ona

A una solución de (2RS,3SR)-N-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)oxirano-2-carboxamida (42.2 g) en acetonitrilo (350 mL) se añadió trifluorometansulfonato de

escandio (III) (5.67 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (31.0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.08-3.56 (2H, m), 3.66-4.10 (2H, m), 4.09-4.51 (3H, m), 4.55-4.96 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.27-7.56 (7H, m).

E) (6RS,7SR)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol

A una solución de hidruro de litio y aluminio (11.2 g) en THF (120 mL) se añadieron, en una corriente de argón, cloruro de aluminio (III) (10.5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, una solución de (6RS,7RS)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-5-ona (28.9 g) en THF (100 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa al 10% de sal de Rochelle (90 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con salmuera, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (27.7 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53-3.13 (4H, m), 3.57-4.08 (5H, m), 4.48 (1H, brs), 4.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.02-7.60 (8H, m).

F) (6RS,7SR)-4-bencil-6-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano

A una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol (27.7 g) en DMF (154 mL) se añadieron ter-butilclorodimetilsilano (17.8 g) e imidazol (10.7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua - acetato de etilo para dividir y la capa orgánica se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (37.0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.55 (3H, s), -0.34 (3H, s), 0.46-0.80 (9H, m), 2.64-3.12 (4H, m), 3.54-3.86 (4H, m), 3.88-4.08 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.98-7.24 (3H, m), 7.27-7.50 (5H, m).

G) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-4-bencil-6-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepano (37.0 g) en acetonitrilo (200 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (13.0 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con metanol (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h y se enfrió con hielo y THF (200 mL), se añadieron trietilamina (16.6 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (27.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con agua - acetato de etilo para dividir y la capa orgánica se lavó con agua destilada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión

reducida. El residuo se disolvió en THF (200 mL), fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (159 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (23.2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 3.08-3.26 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 14.9, 4.3 Hz), 3.55-3.75 (1H, m), 3.77-4.26 (6H, m), 7.27-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, s).

H) (6SR,7SR)-6-azido-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

El cloruro de metansulfonilo (316 mg) se añadió a una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (500 mg) y trietilamina (0.58 mL) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en DMF (5 mL) se añadió azida sódica (270 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del titulo (272 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, d, J = 8.7 Hz), 3.16-4.38 (8H, m), 4.60 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.35-7.65 (1H, m).

I) (6SR,7SR)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de bromuro de cobalto (15 mg) en etanol (5 mL) se añadió 2.2'-bipiridilo (33 mg), tetrahidroborato de sodio (53 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 0-5°C durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de (6SR,7SR)-6-azido-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (270 mg) en etanol (5 mL) y la mezcla se agitó a 0-5°C durante 30 min. Ácido acético se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (191 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, d, J = 5.3 Hz), 1.62 (2H, s), 2.90-4.23 (7H, m), 4.50 (1H, brs), 7.11 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.35-7.63 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

J) (6S,7S)-6-(acetilamino)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Cloruro de acetilo (23 mg) se añadió a una solución de (6SR,7SR)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (90 mg) y trietilamina (33 mg) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó

con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del titulo (93 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 1.83 (3H, s), 3.31-4.84 (8H, m), 5.73 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0.

K) Monoclorhidrato de N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

Usando (6S,7S)-6-(acetilamino)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (93 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (75 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.72 (3H, s), 3.12-3.31 (1H, m), 3.44-3.62 (1H, m), 3.81-4.02 (1H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.32 (2H, brs), 4.45-4.69 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.49-7.68 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.34 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.1.

Ejemplo 63

Monoclorhidrato de N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida

A) (6SR,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)amino]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

cloruro de metansulfonilo (34 mg) se añadió a una solución de (6SR,7SR)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (90 mg) y trietilamina (33 mg) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (90 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, brs), 2.19 (2H, s), 2.53 (1H, brs), 3.21-4.29 (7H, m), 4.54-4.89 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.5 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0.

B) Monoclorhidrato de N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida

Usando (6SR,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)amino]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (90 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (57 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (3H, s), 3.35-3.67 (4H, m), 3.92 (1H, ddd, J = 13.3, 6.9, 4.0 Hz), 4.10 (2H, qd), 5.07 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.63 (2H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.1.

Ejemplo 64

Monoclorhidrato de 1-[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

A) (6RS,7SR)-6-(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

El cloruro de metansulfonilo (949 mg) se añadió a

una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.50 g) y trietilamina (1.73 mL) en THF (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo (608 mg) en DMF (12 mL) se añadieron 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (199 mg) y carbonato de potasio (286 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 0.1 N y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (108 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (9H, s), 3.44-3.99 (4H, m), 4.00-4.22 (1H, m), 4.27-4.60 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 4.1 Hz), 5.82-6.16 (2H, m), 6.23 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.66 (2H, m), 7.72-8.11 (1H, m).

B) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[2-oxo-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Hidrógeno-carbonato de sodio (145 mg) y monoclorhidrato de hidroxilamina (120 mg) se añadieron a una solución de (6RS,7SR)-6-(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en DMSO (4 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 mL), diazabicicloundeceno (0.032 mL) y CDI (52 mg) se añadieron y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (56 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (9H, brs), 3.38-4.26 (4H, m), 4.27-4.60 (1H, m), 4.89-5.15 (1H, m), 5.87-6.32 (2H, m), 6.93-7.14 (1H, m), 7.27-7.63 (3H, m), 7.79-8.22 (2H, m), 10.28 (1H, brs).

C) Monoclorhidrato de 1-[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[2-oxo-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (26 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 65

Monoclorhidrato de [(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetonitrilo

A) (6RS,7RS)-6-(cianometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.26 g) en DMF (10 mL) se añadió cianuro de sodio (204 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (990 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 285.1.

B) Monoclorhidrato de [(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetonitrilo

A una solución de (6RS,7RS)-6-(cianometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (88 mg) en acetato de etilo (0.5 mL) se añadió solución 2 N de cloruro de hidrógeno-etanol (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (63 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285.1.

Ejemplo 66

Monoclorhidrato de [(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acético

A) (6R,7R)-6-(cianometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Cianuro de potasio (1.720 g) se añadió a una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de

ter-butilo (3 g) en DMF (30 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.00 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.56 (9H, m), 2.06-2.37 (3H, m), 3.33-4.24 (7H, m), 7.11-7.22 (1H, m), 7.40-7.49 (2H, m).

B) (6R,7R)-6-(2-amino-2-oxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(cianometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1 g) en DMSO (10 mL) se añadieron carbonato de potasio (0.502 g) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1.22 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Solución acuosa diluida de tiosulfato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (746 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 1.90 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.29 (1H, t, J = 12.1 Hz), 2.38-2.54 (1H, m), 3.19-3.32 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 14.6, 4.7 Hz), 3.60 (1H, td, J = 12.3, 3.0 Hz), 3.88-4.15 (4H, m), 5.41 (1H, brs), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.30 (1H, brs), 7.39-7.45

(2H, m).

C) Ácido [(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acético

Solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (0.620 mL) se añadió a una solución de (6R,7R)-6-(2-amino-2-oxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (500 mg) en n-butanol (5 mL) y la mezcla se agitó a 120°C durante 4.5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de silice para dar el compuesto del título (434 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.39 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.85 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.11-2.36 (2H, m), 3.34-3.74 (4H, m), 3.89-4.03 (1H, m), 4.14-4.29 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.51-7.65 (2H, m), 12.14 (1H, brs).

D) Monoclorhidrato de ácido [(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acético

Usando ácido [(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acético (150 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (75 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 304.0.

Ejemplo 67

Monoclorhidrato de 3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propanoico

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de cloruro de litio (136 mg) y diazabicicloundeceno (0.403 mL) en acetonitrilo (26.7 mL) se añadió (dietoxifosforil)acetato de etilo (0.642 mL) y la mezcla se agitó a 20 min. (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.00 g) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, agua destilada se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (902 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51 (9H, s), 2.68-4.31 (10H, m), 5.47-5.68 (1H, m), 6.59-6.96 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32-7.42 (2H, m).

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución (1.1 mL) de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en metanol se añadió, bajo una atmósfera de nitrógeno, carbón activado sobre platino al 3% (23 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (113 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.86-2.60 (3H, m), 3.35-3.90 (5H, m), 3.93-4.15 (4H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.43 (1H, s).

C) Monoclorhidrato de ácido 3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propanoico

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (103 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (45.8 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2.

Ejemplo 68

Monoclorhidrato de 2-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

A) (6RS,7RS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-6-(cianometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (900 mg) en metanol (7 mL) - agua (2 mL) se añadieron hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (1 mL) y peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (3 mL) y la mezcla se agitó durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (492 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 302.9.

B) Monoclorhidrato de 2-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

A una solución de (6RS,7RS)-6-(2-amino-2-oxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(100 mg) en acetato de etilo (0.5 mL) se añadió solución 2 N de cloruro de hidrógeno-etanol (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió ácido clorhídrico 1 N. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (14 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 302.9.

Ejemplo 69

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetil}-2-metilalanina

De la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.0.

Ejemplo 70

Monoclorhidrato de 3-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetil}amino)benzoico

De la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 71

Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetato de metilo

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo 4, etapa G y por O-acetilación en similares condiciones que en la acetilación en el Ejemplo 6,

etapa C y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2

Ejemplo 72

Monoclorhidrato de [(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

Ejemplo 73

Monoclorhidrato de [(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 275.9.

Ejemplo 74

Monoclorhidrato de 7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-ol

A) (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Reactivo de Dess-Martin (1.4 g) se añadió a una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (800 mg) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y solución acuosa de sulfito de sodio y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (624 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.95-3.49 (1H, m), 3.60-4.77 (5H, m), 4.85 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.33-7.50 (2H, m).

B) (3RS,4SR)-4-(3,4-diclorofenil)-1.5-dioxa-8-azaespiro[2.6]nonan-8-carboxilato de ter-butilo

Una solución (3 M, 0.56 mL) de metil-litio en éter dietílico se añadió a una solución de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) y diyodometano (335 mg) en THF (3 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título (59 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.08-2.37 (1H, m), 2.69 (1H, brs), 3.08-3.37 (1H, m), 3.41-3.91 (2H, m), 3.91-4.32 (3H, m), 4.61 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32-7.47 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 274.0.

C) Monoclorhidrato de 7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-ol

Trifluorometansulfonato de bismuto (III) (228 mg) se añadió a una solución mixta de (3RS,4SR)-4-(3,4-

diclorofenil)-1.5-dioxa-8-azaespiro[2.6]nonan-8-carboxilato de ter-butilo (59 mg) en THF/agua (v/v = 4/1, 5 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió una solución (4 M, 4 mL) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en THF (4 mL) se añadieron trietilamina (0.033 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (52 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió una solución (4 M, 3 mL) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio (3 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió una solución (4 M, 3 mL) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del titulo (7 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 292.1.

Ejemplo 75

Monoclorhidrato de 2-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-

1,4-oxazepan-6-il]propan-2-ol

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4.6-dicarboxilato de 4-ter-butil 6-metilo

A una solución mixta de ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico (0.82 g) en tolueno (10 mL) y metanol (2 mL) se añadió trimetilsilildiazometano (1.576 mL, 2 mol/l de solución de hexano) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Ácido acético se añadió hasta que la solución se volvió incolora. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del titulo (0.51 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.84-2.99 (1H, m), 3.32-3.56 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.63-4.04 (4H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.70-4.83 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 304.1.

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4.6-dicarboxilato de 4-ter-butil 6-metilo (0.51 g) en THF (10 mL) se añadió metil-litio (925 µL, 3 mol/L de solución en éter dietílico) a -78°C y la mezcla se agitó durante 3 h. Una solución saturada de cloruro de amonio se añadió a -78°C para discontinuar la reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se dividió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.12 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91-1.31 (6H, m), 1.50 (9H, s), 2.32-2.43 (1H, m), 3.04-4.35 (7H, m), 4.61-4.74 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.9 Hz).

C) Monoclorhidrato de 2-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propan-2-ol

A una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (0.12 g) en acetato de etilo (1 mL) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0.10 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (6H, d, J = 5.7 Hz), 2.71-2.81 (1H, m), 3.09 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.24-3.31 (1H, m), 3.48-3.68 (2H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 3H no detectado.

Ejemplo 76

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzonitrilo

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 377.0.

Ejemplo 77

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.9.

Ejemplo 78

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-6-fluorobenzoico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 414.1.

Ejemplo 79

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoato de metilo

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.0.

Ejemplo 80

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-N-(metilsulfonil)benzamida

A) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-

(metoxicarbonil)fenoxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (260 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 410.2.

B) Ácido 2-{[(6S,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(metoxicarbonil)fenoxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (260 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (260 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 396.1.

C) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({2-[(metilsulfonil)carbamoil]fenoxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de ácido 2-{[(6S,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico (100 mg) en DMF (1 mL) se añadieron metansulfonamida (38.3 mg), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (62.5 mg) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (49.2 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (40 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 472.9.

D) Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-N-(metilsulfonil)benzamida

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({2-[(metilsulfonil)carbamoil]fenoxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (40 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (17 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 473.2.

Ejemplo 81

Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-N-(metilsulfonil)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 473.0.

Ejemplo 82

Monoclorhidrato de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(metilsulfonil)fenoxi]metil}-1,4-oxazepano

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 430.3.

Ejemplo 83

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa

A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.0.

Ejemplo 84

Monoclorhidrato de 3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 43, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.0.

Ejemplo 85

Monoclorhidrato de 3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 452.0.

Ejemplo 86

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 43, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.9.

Ejemplo 87

Monoclorhidrato de 3-(6-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,2,4-

oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 43, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0.

Ejemplo 88

Monoclorhidrato de 3-[3-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}metil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

A) (6S,7R)-6-{[(3-cianobencil)oxi]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (144.5 mg) en DMF (3 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (36.9 mg) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. 3-(Bromometil)benzonitrilo (90 mg) se añadió y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (162 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 2.13-2.27 (1H, m), 3.14-3.38 (2H, m), 3.45-3.96 (5H, m), 4.02-4.17 (1H, m), 4.21-4.42 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.35-7.69 (6H, m).

B) Monoclorhidrato de 3-[3-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}metil)fenil]-1,2,4-

oxadiazol-5(4H)-ona

(6S,7R)-6-{[(3-cianobencil)oxi]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se hizo reaccionar en condiciones similares a las del Ejemplo 31, etapas D y E para dar el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.58-2.74 (1H, m), 3.10-3.55 (6H, m), 3.76-3.90 (1H, m), 3.97-4.12 (1H, m), 4.32-4.41 (1H, m), 4.44-4.55 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.45-7.64 (4H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 3H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 450.1.

Ejemplo 89

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 43, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.9.

Ejemplo 90

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfanil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1.

Ejemplo 91

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfinil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-

{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapas B y C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.0.

Ejemplo 92

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapas B, C y D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.3.

Ejemplo 93

Monoclorhidrato de (6S,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2.

Ejemplo 94

Monoclorhidrato de 2-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfanil)benzoico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.0.

Ejemplo 95

Monoclorhidrato de 2-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfonil)benzoico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 5, etapa C, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 443.9.

Ejemplo 96

Monoclorhidrato de 3-[3-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 3-sulfanilbenzonitrilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 5, etapa C y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 484.1.

Ejemplo 97

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}azetidin-3-carboxílico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.1.

Ejemplo 98

Monofumarato de N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapas A, B y C y Ejemplo 32, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

Ejemplo 99

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida

A) (6R,7R)-6-{[acetil(metil)amino]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (180 mg) en THF (4 mL) se añadió hidruro de sodio (32 mg, 60%) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (0.107 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de silice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (100 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 431.3.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida

A (6R,7R)-6-{[acetil(metil)amino]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100

mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se separó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 10 mM de NH_4HCO_3)) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (60 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.3.

Ejemplo 100

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

A) (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (3RS,4SR)-4-(3,4-diclorofenil)-1.5-dioxa-8-azaespiro[2.6]nonan-8-carboxilato de ter-butilo (460 mg) en DMF (5 mL) se añadió azida sódica (240 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (232 mg).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.96-3.10 (1H, m), 3.09-3.27 (1H, m), 3.29-4.22 (7H, m), 4.27 (1H, s), 7.19 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45-7.59 (1H, m).

B) (6SR,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-

butilo (230 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 391.2.

C) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6SR,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1/2 peso) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa J, se obtuvo (6SR,7SR)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (45 mg).

Usando el (6SR,7SR)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido (45 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (20 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.87 (3H, s), 2.76-2.97 (2H, m), 2.96-3.26 (4H, m), 3.70-4.00 (1H, m), 4.08-4.30 (1H, m), 4.58 (1H, s), 5.64 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.33 (1H, brs), 9.69 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1.

Ejemplo 101

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

A) (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Bajo enfriamiento con hielo, hidruro de sodio (60% oilo, 8 mg) se añadió a una solución de (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-

carboxilato de ter-butilo (120 mg) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, el yoduro de metilo (122 mg) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (115 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.07-2.82 (1H, m), 2.92-4.78 (11H, m), 7.02-7.23 (1H, m), 7.32-7.60 (2H, m).

B) (6SR,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (115 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.2.

C) (6SR,7SR)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6SR,7SR)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa J, se obtuvo el compuesto del título (56 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.3.

D) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6SR,7SR)-6-[(acetilamino)metil]-7-(3,4-

diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (56 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (37 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.1.

Ejemplo 102

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}propanamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.3.

Ejemplo 103

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}butanamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.4.

Ejemplo 104

Monoclorhidrato de 2-ciano-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 342.1.

Ejemplo 105

Monofumarato de acetato de 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetilo

A) (6R,7R)-6-({[(acetiloxi)acetil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 375.1.

B) Monofumarato de acetato de 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetilo

Usando (6R,7R)-6-({[(acetiloxi)acetil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1.

Ejemplo 106

0.5 fumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxiacetamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(hidroxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (171 mg) en dimetoxietano (3 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.72 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de

etilo/hexano) para dar el compuesto del título (157 mg).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 376.9.

B) 0.5 fumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxiacetamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(hidroxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1.

Ejemplo 107

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

Usando (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1/2 peso) obtenido en el Ejemplo 100, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E, se obtuvo (6SR,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-6-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (55 mg).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 461.0.

Usando el (6SR,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-6-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido (55 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (35 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 363.1.

Ejemplo 108

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fenoxiacetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-fenoxiacético y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81-2.95 (1H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 3.91-4.08 (2H, m), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.44 (3H, s), 6.88-7.02 (4H, m), 7.25-7.37 (3H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.26-8.38 (1H, m), 8.78-9.42 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.1.

Ejemplo 109

Monoclorhidrato de ácido 2-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetoxi]benzoico

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(2-metoxicarbonil)fenoxi)acético y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.87-4.09 (10H, m), 4.37-4.62 (3H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 7.37-7.59 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.68-7.84 (2H, m), 8.39-8.90 (2H, m), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1.

Ejemplo 110

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-

cianofenoxiacético y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.76 (1H, m), 2.92-3.43 (6H, m), 3.81 (1H, td, J = 9.1, 4.5 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 4.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.65 (2H, s), 7.09-7.21 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.56-7.67 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.51 (1H, brs), 8.83-9.58 (2H, m), 12.41-12.86 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 493.0.

Ejemplo 111

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.9 g) en etanol (41.8 mL) se añadió etanolamina (7.57 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, agua destilada se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.65 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 2.45-2.64 (2H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 3.18-3.78 (6H, m), 3.79-4.04 (2H, m), 4.04-4.20 (2H, m),

7.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), ^{1}H no detectado.

B) (6R,7R)-6-{[(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución (13.2 mL) de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.65 g) y trietilamina (0.605 mL) en THF se añadió, bajo enfriamiento con hielo, ter-butilclorodimetilsilano (654 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, ter-butilclorodimetilsilano (654 mg) y trietilamina (0.605 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. Se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.96 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.08 (6H, s), 0.77 (9H, s), 1.40 (9H, d, J = 4.5 Hz), 1.96-2.11 (1H, m), 2.19-2.55 (4H, m), 3.24-3.40 (1H, m), 3.44-3.78 (6H, m), 3.92-4.12 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.36 (2H, m), ^{1}H no detectado.

C) (6R,7R)-6-{[(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(pirrolidin-1-ilacetil)amino]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-{[(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (180

mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (118 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.10--0.04 (6H, m), 0.81 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.70-1.84 (4H, m), 2.25-2.65 (5H, m), 2.83-3.81 (13H, m), 3.98-4.21 (2H, m), 7.08-7.46 (3H, m).

D) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(2-hidroxietil)(pirrolidin-1-ilacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-{[(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(pirrolidin-1-ilacetil)amino]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (118 g) en THF (0.6 mL) se añadió, bajo enfriamiento con hielo, una solución (1.0 M, 0.219 mL) de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (81.3 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 530.1.

E) diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(2-hidroxietil)(pirrolidin-1-ilacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (81.3 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del

título (56.9 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 430.4.

Ejemplo 112

Monofumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfanil)acetamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(metilsulfanil)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa C y Ejemplo 5, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.1.

B) Monofumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfanil)acetamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(metilsulfanil)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.9.

Ejemplo 113

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfanil)acetamida

Usando (6S,7S)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 112, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.9.

Ejemplo 114

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfonil)acetamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(metilsulfonil)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(metilsulfanil)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 395.0.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfonil)acetamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(metilsulfonil)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.0.

Ejemplo 115

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfonil)acetamida

Usando (6S,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(metilsulfanil)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 114, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.0.

Ejemplo 116

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fenilacetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 393.1.

Ejemplo 117

Monofumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 477.1.

Ejemplo 118

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 4-cianobenzoico y mediante un método similar al del Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.65-2.81 (1H, m), 2.98-3.49 (6H, m), 3.76-3.89 (1H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.84-8.00 (5H, m), 8.71-9.55 (3H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.0.

Ejemplo 119

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-((3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acético y mediante un método similar al del Ejemplo 39, etapas A y B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-2.67 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.05-3.44 (4H, m), 3.75-3.89 (1H, m), 4.02 (1H, dt, J = 13.6, 4.3 Hz), 4.17-5.10 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.99-8.10 (1H, m), 8.55-8.71 (2H, m), 9.12-9.34 (1H, m), 9.61-9.86 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.1.

Ejemplo 120

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(1H-tetrazol-1-il)acético y mediante un método similar al del Ejemplo 39, etapas A y B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.70 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.07-3.31 (3H, m), 3.07-3.39 (5H, m), 3.96-4.09 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.26 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.74-8.86 (1H, m), 9.10-9.29 (1H, m), 9.37 (1H, s), 9.57-9.76 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 385.0.

Ejemplo 121

Monoclorhidrato de ácido 1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

A) 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46 (9H, s), 2.29 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.12 (2H, s), 6.67 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 269.2.

B) Ácido [5-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acético

Ácido clorhídrico 6 N (4 mL, 24.00 mmol) se añadió a una solución de 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (324 mg, 1.21 mmol) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (206 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.33 (2H, s), 6.68 (1H, s), 8.27 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 211.3.

C) Monoclorhidrato de ácido 1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-3-

metil-1H-pirazol-5-carboxílico

Usando ácido [5-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acético y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (3H, s), 2.53-2.67 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.05-3.21 (1H, m), 3.21-3.44 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.82 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.59 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.25 (1H, brs), 9.72 (1H, brs), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 440.9.

Ejemplo 122

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido (2-oxopirrolidin-1-il)acético y mediante un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.85-2.02 (2H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.79-3.02 (2H, m), 3.06-3.36 (7H, m), 3.66-3.88 (3H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.64-7.70 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.09-8.21 (1H, m), 8.96-9.16 (1H, m), 9.37-9.54 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.0.

Ejemplo 123

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(5-oxo-4,5-dihidro-

1,2,4-oxadiazol-3-il)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0.

Ejemplo 124

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 41, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415.0.

Ejemplo 125

Monoclorhidrato de ácido 1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 121, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 441.4.

Ejemplo 126

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.0.

Ejemplo 127

Monoclorhidrato de 3.5-di-ter-butil-N-{[(6S,7R)-7-

(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 491.0.

Ejemplo 128

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}bifenil-2-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 455.0.

Ejemplo 129

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}bifenil-3-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 455.0.

Ejemplo 130

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxibifenil-3-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 471.2.

Ejemplo 131

Monoclorhidrato de ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)benzoico

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 132

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapas B a D y Ejemplo 34, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2.

Ejemplo 133

Monoclorhidrato de ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-4,5-difluorobenzoico

A) ácido 2-({[(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-4,5-difluorobenzoico

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en DMF (2 mL) se añadió 5.6-difluoro-2-benzofuran-1,3-diona (73.6 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (102 mg).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 502.9.

B) Monoclorhidrato de ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-4,5-

difluorobenzoico

A ácido 2-({[(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-4,5-difluorobenzoico (102 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se separó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 5 mM de $AcONH_4$)) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (17 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 459.1.

Ejemplo 134

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 477.1.

Ejemplo 135

Monoclorhidrato de ácido 3-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)benzoico

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 136

Monoclorhidrato de ácido 4-({[(6S,7R)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)benzoico

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 137

Monoclorhidrato de 3-ciano-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.0.

Ejemplo 138

Monoclorhidrato de 3-ciano-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilbenzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 99, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.3.

Ejemplo 139

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.3.

Ejemplo 140

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-6-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 43, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.0.

Ejemplo 141

Monoclorhidrato de 3-(2-cloro-6-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 43, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 469.9.

Ejemplo 142

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.0.

Ejemplo 143

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metil-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 99, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 477.4.

Ejemplo 144

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)benzamida

A) (6R,7R)-6-({[(3-cianofenil)carbonil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (324 mg).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 448.0.

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[({[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]carbonil}amino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-({[(3-cianofenil)carbonil]amino}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en DMF (4 mL) se añadieron azida sódica (38.7 mg) y cloruro de amonio (37.1 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

(hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (32 mg).

$[M+H-Boc]^+$ 447.2.

C) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)benzamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[({[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]carbonil}amino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (32 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (17 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.2.

Ejemplo 145

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0.

Ejemplo 146

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 41, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 464.1.

Ejemplo 147

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-

1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 146, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 464.0.

Ejemplo 148

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.0.

Ejemplo 149

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxobutanamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.0.

Ejemplo 150

Monoclorhidrato de {[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamato de metilo

De la misma manera que en el Ejemplo 38, etapas E y F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.4.

Ejemplo 151

Monoclorhidrato de {[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamato de 1-metiletilo

De la misma manera que en el Ejemplo 150, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

Ejemplo 152

Monofumarato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1.

Ejemplo 153

Monofumarato de 1-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6S,7S)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1.

Ejemplo 154

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea

Usando (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y isocianato de etilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.1.

Ejemplo 155

Monofumarato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 154, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.3.

Ejemplo 156

Monoclorhidrato de 1-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea

Usando (6S,7S)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 154, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.1.

Ejemplo 157

Monoclorhidrato de 1-ter-butil-3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo e isocianato de ter-butilo y mediante un método similar al del Ejemplo 158, etapas A y C, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (9H, s), 2.69-2.92 (2H, m), 3.06-3.52 (5H, m), 3.72-3.87 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.67-5.86 (1H, m), 6.02-6.16 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.05-9.26 (1H, m), 9.48-9.67 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 374.2.

Ejemplo 158

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirrolidin-1-carboxamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (250.2

mg) y trietilamina (186 µL) en THF (5 mL) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (161 mg) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (295 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (9H, s), 2.26-2.41 (1H, m), 3.00-3.66 (5H, m), 4.02-4.22 (4H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 8.19-8.27 (2H, m).

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(pirrolidin-1-carboxamida)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (187.8 mg), pirrolidina (35 µL) y carbonato de potasio (96 mg) en DMF (3 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (151 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 1.80-1.93

(3H, m), 2.30 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.78-2.92 (1H, m), 3.09-3.25 (2H, m), 3.26-3.40 (4H, m), 3.47-3.63 (2H, m), 3.90-4.19 (4H, m), 5.79 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.21-7.30 (1H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.02 (1H, s).

C) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirrolidin-1-carboxamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(pirrolidin-1-carboxamida)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y mediante un método similar al del Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.66-1.83 (4H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.77-3.02 (3H, m), 3.04-3.28 (6H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 3.77 (1H, ddd, J = 13.8, 7.8, 3.6 Hz), 3.88-4.01 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.19-6.31 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.92-9.12 (1H, m), 9.35-9.52 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.1.

Ejemplo 159

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}morfolin-4-carboxamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y morfolina y mediante un método similar al del Ejemplo 158, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.57-2.71 (1H, m), 2.79-3.01 (2H, m), 3.11-3.26 (6H, m), 3.34 (2H, s), 3.45-3.54 (4H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 3.90-4.01 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.68-6.78 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.95-9.19

(1H, m), 9.41-9.66 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 388.0.

Ejemplo 160

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-(2-hidroxietil)-3-metilurea

Usando (6R,7R)-6-{[(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E y Ejemplo 111, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.1.

Ejemplo 161

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6S,7S)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 162

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Trifenilfosfina (330 mg) se añadió a una solución de (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (120 mg) en acetonitrilo (5 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante la

noche. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en THF (5 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (0.11 mL) y cloruro de metansulfonilo (86 mg) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título (133 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.16 (1H, s), 2.79-2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.99-3.13 (1H, m), 3.15-3.41 (2H, m), 3.46-3.79 (1H, m), 3.90-4.25 (3H, m), 4.41 (1H, s), 6.31 (1H, brs), 7.24 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 467.0.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (133 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (99 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 369.1.

Ejemplo 163

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxietansulfonamida

A) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(etenilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (633 mg) en THF (10 mL) se añadieron trietilamina (0.705 mL) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0.213 mL) a 0°C y la mezcla se calentó gradualmente from 0°C to temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de silice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.965 g).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 365.2.

B) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(2-metoxietil)sulfonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(etenilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en metanol (1 mL) se añadió solución al 28% de metóxido de sodio-metanol (4 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (132 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 397.0.

C) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxietansulfonamida

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[(2-metoxietil)sulfonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (132 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (81 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.0.

Ejemplo 164

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(morfolin-4-il)etansulfonamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 163, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 452.3.

Ejemplo 165

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1.1,1-trifluorometansulfonamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.9.

Ejemplo 166

Monoclorhidrato de ácido 3-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamoil)benzoico

De la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E y Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.9.

Ejemplo 167

Monoclorhidrato de 3-[2-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona

A) (6R,7R)-6-{[(2-bromofenil)sulfanil]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (400 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (424 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.08-2.29 (1H, m), 2.62-2.87 (2H, m), 3.26-3.80 (3H, m), 3.86-4.26 (4H, m), 6.50-6.89 (1H, m), 6.94-7.16 (3H, m), 7.34-7.52 (3H, m).

B) (6R,7R)-6-{[(2-cianofenil)sulfanil]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución (7.8 mL) de (6R,7R)-6-{[(2-bromofenil)sulfanil]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (424 mg) en DMF se añadió cianuro de cobre (139 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 150°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, agua destilada se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (146 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.27 (1H, m), 2.68-2.98 (2H, m), 3.23-3.82 (3H, m), 3.86-4.26 (4H,

m), 6.67-7.15 (2H, m), 7.17-7.47 (4H, m), 7.51-7.59 (1H, m).

C) (6R,7R)-6-{[(2-cianofenil)sulfonil]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-{[(2-cianofenil)sulfanil]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (146 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (133 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45-1.67 (9H, m), 2.08-2.37 (1H, m), 3.04-3.28 (2H, m), 3.46-3.67 (2H, m), 3.80-4.49 (5H, m), 6.88-7.11 (2H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.53-7.66 (1H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 7.89-8.08 (1H, m).

D) Monoclorhidrato de 3-[2-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona

Usando (6R,7R)-6-{[(2-cianofenil)sulfonil]metil}-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (133 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título (85.7 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 484.1.

Ejemplo 168

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencensulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 499.3.

Ejemplo 169

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-3-sulfonamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-

1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 416.0.

Ejemplo 170

Monoclorhidrato de ácido 6-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamoil)piridin-2-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 166, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.0.

Ejemplo 171

Monoclorhidrato de ácido 5-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamoil)piridin-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 166, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.3.

Ejemplo 172

Monoclorhidrato de ácido 5-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamoil)piridin-2-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 166, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.0.

Ejemplo 173

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-sulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 168, se obtuvo

el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 500.2.

Ejemplo 174

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

Usando (6S,7S)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2.

Ejemplo 175

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N'-metoxisulfamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y o-metilhidroxilamina y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.9.

Ejemplo 176

Monoclorhidrato de ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)piridin-3-carboxilico

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[3-(metoxicarbonil)piridin-2-il]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en DMF (4 mL) se añadieron carbonato de potasio (110 mg) y 2-cloronicotinato de metilo (137 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida

se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 510.4.

B) Ácido 2-({[(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)piridin-3-carboxílico

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[3-(metoxicarbonil)piridin-2-il]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (120 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (60 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496.3.

C) Monoclorhidrato de ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)piridin-3-carboxílico

Usando ácido 2-({[(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)piridin-3-carboxílico (60 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (40 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396.1.

Ejemplo 177

Monoclorhidrato de N-{2-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etil}acetamida

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 66, etapa A, Ejemplo 1, etapa G, Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39,

etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 178

Monoclorhidrato de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepano

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 43, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.0.

Ejemplo 179

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.3.

Ejemplo 180

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-4-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.0.

Ejemplo 181

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-5-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.3.

Ejemplo 182

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.9.

Ejemplo 183

[1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metanol

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 1, etapas G y I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 424.0.

Ejemplo 184

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2.

Ejemplo 185

Monoclorhidrato de ácido 5-ciclopropil-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-3-carboxílico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3.

Ejemplo 186

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 185, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 444.2.

Ejemplo 187

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2.

Ejemplo 188

Monoclorhidrato de ácido 3-ter-butil-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-5-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 185, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 426.2.

Ejemplo 189

Monoclorhidrato de ácido 3-ciclopropil-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-5-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 185, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3.

Ejemplo 190

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-

1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 185, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 444.2.

Ejemplo 191

Monoclorhidrato de ácido 3-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(4-etoxi-2,4-dioxobutil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

CDI (0.991 g, 6.11 mmol) se añadió a una solución de ácido [(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acético (1.9 g, 4.70 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio (0.880 g, 5.17 mmol) y cloruro de magnesio (0.492 g, 5.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.959 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17-1.25 (3H, m), 1.49 (9H, s), 2.23-2.34 (1H, m), 2.48-2.80 (2H, m), 3.25-3.87 (7H, m), 4.01-4.18 (4H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37-7.45 (2H, m).

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]metil}-1,4-oxazepan-

4-carboxilato de ter-butilo

N,N-Dimetilformamida dimetilacetal (0.210 mL, 1.58 mmol) se añadió a una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(4-etoxi-2,4-dioxobutil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1.05 mmol) en tolueno (5 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y metilhidrazina (0.062 mL, 1.16 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1.5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del titulo (175 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 412.3.

C) Monoclorhidrato de ácido 3-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2.

Ejemplo 192

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1,4-oxazepano

A) (6R,7R)-6-[2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Hidrógeno-carbonato de sodio (872 mg, 10.38 mmol) se añadió a una suspensión de monoclorhidrato de hidroxilamina (721 mg, 10.38 mmol) en DMSO (3 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 min. El precipitado se filtró y

una solución de (6R,7R)-6-(cianometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1.30 mmol) en DMSO (4 mL) se añadió al filtrado. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (588 mg). Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.2.

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-[2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (388 mg, 0.93 mmol) en tolueno (4 mL) se añadieron ter-butóxido de potasio (208 mg, 1.86 mmol) y acetato de etilo (1 mL, 0.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (183.4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.55 (9H, m), 2.48 (3H, s), 2.49-2.79 (3H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 3.59-3.83 (4H, m), 4.00-4.27 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.35-7.44 (2H, m).

C) Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 342.1.

Ejemplo 193

Monoclorhidrato de 3-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.0.

Ejemplo 194

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxilico

A) (6R,7R)-6-(2-amino-2-tioxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(2-amino-2-oxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (528 mg, 1.31 mmol) en THF (6 mL) se añadió reactivo de Lawesson (794 mg, 1.96 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2.5 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (289 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.45 (1H, d,

J = 11.3 Hz), 2.59-2.81 (2H, m), 3.15 (1H, ddd, J = 14.0, 12.3, 4.0 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 14.9, 4.7 Hz), 3.59 (1H, td, J = 12.3, 3.0 Hz), 3.93 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.99-4.09 (2H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, brs), 9.48 (1H, brs).

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Bromopiruvato de etilo (0.070 mL, 0.50 mmol) se añadió a una solución de (6R,7R)-6-(2-amino-2-tioxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (140 mg, 0.33 mmol) en EtOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h, trietilamina (0.140 mL, 1.00 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (0.115 mL, 0.50 mmol) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (173 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35-1.56 (12H, m), 2.63 (1H, brs), 2.80-3.15 (2H, m), 3.38-3.82 (5H, m), 4.02-4.29 (2H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.99 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 515.0.

C) Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.9.

Ejemplo 195

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-5-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 194, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.9.

Ejemplo 196

Monoclorhidrato de ácido 4-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[5-(etoxicarbonil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Cloruro de sulfurilo (0.094 mL, 1.16 mmol) se añadió a una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(4-etoxi-2,4-dioxobutil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1.05 mmol) en tolueno (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron etanol (5 mL) y tioacetamida (87 mg, 1.16 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1.5 h. A la mezcla de reacción se añadieron trietilamina (0.294 mL, 2.11 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (0.291 mL, 1.26 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se

concentró a presión reducida. Al residuo se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (358 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38-1.52 (9H, m), 2.58 (3H, s), 2.69-2.90 (1H, m), 2.96-3.15 (2H, m), 3.51-3.80 (5H, m), 3.99-4.32 (4H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 529.0.

B) Monoclorhidrato de ácido 4-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[5-(etoxicarbonil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.2.

Ejemplo 197

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 194, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0.

Ejemplo 198

Monoclorhidrato de ácido (2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-

il)acético

De la misma manera que en el Ejemplo 194, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0.

Ejemplo 199

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

A) (6R,7R)-6-[(4-carbamoil-1,3-tiazol-2-il)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando ácido 2-{[(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.56 (9H, m), 2.55-2.81 (2H, m), 2.86-3.09 (1H, m), 3.45-3.85 (4H, m), 4.04-4.20 (3H, m), 5.71 (1H, d, J = 19.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 7.55 (1H, brs), 7.97 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 485.9.

B) (6R,7R)-6-[(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Anhídrido trifluoroacético (0.080 mL, 0.57 mmol) se añadió a una solución de (6R,7R)-6-[(4-carbamoil-1,3-tiazol-2-il)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (126 mg, 0.26 mmol) y piridina (0.084 mL, 1.04 mmol) en THF (4 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, trietilamina (0.144 mL, 1.04 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.080 mL, 0.57 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la

mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (100 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.54 (9H, m), 2.56-2.85 (2H, m), 2.96-3.16 (1H, m), 3.35-3.51 (1H, m), 3.51-3.84 (4H, m), 4.04-4.27 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37-7.45 (2H, m), 7.84 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 468.1.

C) Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6R,7R)-6-[(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 427.0.

Ejemplo 200

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,4-oxazepano

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Yoduro de metilo (0.214 mL, 3.43 mmol) se añadió a una suspensión de (6R,7R)-6-(2-amino-2-tioxoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (288 mg, 0.69 mmol) y carbonato de potasio (142 mg, 1.03 mmol) en

acetona (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (5 mL), acetohidrazida (61.1 mg, 0.82 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 120°C durante la noche mientras se usaba una trampa de Dean-Stark. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (241 mg, 0.545 mmol, 79%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.33 (4H, s), 2.55-2.74 (2H, m), 3.22-3.42 (2H, m), 3.64 (1H, td, J = 12.3, 3.0 Hz), 3.75-3.83 (1H, m), 3.94 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.01 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.12-4.19 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.39-7.45 (2H, m), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 441.4.

B) Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 341.3.

Ejemplo 201

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

A) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[4-(metoxicarbonil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-6-(azidometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en DMSO (2 mL) se añadieron carbonato de potasio (276 mg) y acetoacetato de metilo (0.08 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (149 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 499.0.

B) Ácido 1-{[(6S,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[4-(metoxicarbonil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (149 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (149 mg).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 429.1.

C) Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilico

Usando ácido 1-{[(6S,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (149 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (85 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 385.3.

Ejemplo 202

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-indazol-3-carboxílico

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.1.

Ejemplo 203

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}imidazolidin-2,4-diona

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.2.

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución (1.9 mL) de (6R,7R)-7-(3,4-

diclorofenil)-6-{[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (180 mg) en THF se añadieron isocianatotrimetilsilano (0.078 mL) y trietilamina (0.082 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, isocianatotrimetilsilano (0.156 mL) y trietilamina (0.164 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El residuo obtenido se diluyó con metanol (1.4 mL), trietilamina (0.080 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (115 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 2.24-2.50 (1H, m), 2.99-4.12 (11H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38-7.47 (2H, m), 7.59-7.90 (1H, m).

C) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}imidazolidin-2,4-diona

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.0.

Ejemplo 204

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 31, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 378.1.

Ejemplo 205

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1.

Ejemplo 206

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0.

Ejemplo 207

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.9.

Ejemplo 208

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Azida de tributilestaño (0.340 mL, 1.24 mmol) se

añadió a una solución de (6R,7R)-6-[(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (198 mg, 0.41 mmol) en tolueno (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (148 mg, 0.284 mmol, 68.6%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55 (9H, s), 2.98 (1H, brs), 3.08-3.35 (2H, m), 3.65 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.89-4.15 (5H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 6.59 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.57 (1H, brs), 8.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6.8 Hz), 14.40 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 521.3.

B) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.0.

Ejemplo 209

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 3-hidroxipiridazin-4-carbonitrilo y de la misma

manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.1.

Ejemplo 210

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5.6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitrilo

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.3.

Ejemplo 211

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5.6-dimetil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 464.2.

Ejemplo 212

Monoclorhidrato de 3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propan-1-ol

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 4, etapa B y Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 304.3

Ejemplo 213

Monoclorhidrato de ácido 1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 4, etapa B, Ejemplo 3, etapa A y Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3.

Ejemplo 214

Monoclorhidrato de ácido 1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 213, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3.

Ejemplo 215

Monoclorhidrato de 1-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2,2,2-trifluoroetanol (relación diastereomérica aproximadamente mezcla 3:1)

A) (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (mezcla diastereomérica)

A una solución (2.6 mL) de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en THF se añadieron una solución (1.0 M, 0.534 mL) de trimetil(trifluorometil)silano (190 mg) y fluoruro de tetrabutilamonio en THF bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhidrico 1

M (0.5 mL) y la mezcla luego se agitó durante 3 h. Se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (91.7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.60-2.72 (1H, m), 3.01-4.41 (8H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) Monoclorhidrato de 1-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2,2,2-trifluoroetanol (relación diastereomérica aproximadamente mezcla 3:1)

Usando (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.0.

Ejemplo 216

Monoclorhidrato de 1-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etanona

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 75, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.45-2.54 (3H, m), 2.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.62 (2H, q, J = 5.0 Hz), 3.89 (2H, s), 5.23 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.73-7.80 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.07 (1H, s), 8.58-8.82 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 288.2.

Ejemplo 217

Monoclorhidrato de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carbonitrilo

A) (6R,7R)-6-carbamoil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico (450 mg) y 1H-benzotriazol-1-ol amonio salt (211 mg) en DMF (5.8 mL) se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (265 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del titulo (437 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.49-2.86 (1H, m), 3.46-4.05 (6H, m), 4.75 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.05-6.38 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (6S,7R)-6-ciano-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-carbamoil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (437 mg) y trietilamina (0.344 mL) en THF (5.6 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (0.171 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, agua destilada se añadió a

la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (205 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (9H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 3.18-3.34 (1H, m), 3.52-3.87 (3H, m), 4.03-4.31 (2H, m), 4.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, s).

C) Monoclorhidrato de (6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carbonitrilo

Usando (6S,7R)-6-ciano-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 271.0.

Ejemplo 218

Monoclorhidrato de ácido (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.0.

Ejemplo 219

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-carbamoil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del

título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 289.0.

Ejemplo 220

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 41, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.0.

Ejemplo 221

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3.

Ejemplo 222

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 41, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.0.

Ejemplo 223

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 41, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.0.

Ejemplo 224

Monoclorhidrato de ácido 3-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbonil}amino)benzoico

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 41, etapa A y Ejemplo 44, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.0.

Ejemplo 225

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-(metilsulfonil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 226, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.0.

Ejemplo 226

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-(metilsulfonil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida

A) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico (590 mg) en acetonitrilo (15.1 mL) se añadieron N,N-dimetil-4-aminopiridina (203 mg), metansulfonamida (158 mg) y anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (625 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió

solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (323 mg).

MS (ESI+): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 411.2.

B) (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[metil(metilsulfonil)carbamoil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (246 mg) en DMF (3 mL) se añadieron carbonato de potasio (109 mg) y yoduro de metilo (0.049 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (174 mg).

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 479.0.

C) Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-(metilsulfonil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[metil(metilsulfonil)carbamoil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (174 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (133 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 227

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-{[4-(difluorometoxi)fenil]sulfonil}-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 226, etapa A y Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 495.2.

Ejemplo 228

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxilico y de la misma manera que en el Ejemplo 226, etapa A y Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496.9.

Ejemplo 229

Monoclorhidrato de ácido 2-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando (6R,7R)-6-carbamoil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 194, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.0.

Ejemplo 230

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el

compuesto del título (93 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 262.1.

Ejemplo 231

Monoclorhidrato de ácido 6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carboxílico

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[6-(metoxicarbonil)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Bajo enfriamiento con hielo, hidruro de sodio (60% en aceite, 53 mg) se añadió a una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (400 mg) en DMF (5 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadieron 6-cloropicolinato de metilo (280 mg) y yoduro de sodio (330 mg) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (207 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16-1.54 (9H, m), 2.92-4.98 (11H, m), 7.28-7.89 (6H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 497.3.

B) Ácido 6-{[(6RS,7SR)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carboxílico

Solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1.7 mL) se añadió a una solución de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[6-(metoxicarbonil)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepan-4-

carboxilato de ter-butilo (210 mg) en etanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y at 70°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa obtenida se neutralizó con ácido clorhidrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (69 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 3.07-3.44 (2H, m), 3.73-3.94 (1H, m), 3.97-4.09 (1H, m), 4.25 (1H, ddd, J = 13.1, 5.6, 1.7 Hz), 4.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.62-4.89 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66-7.78 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.2 Hz), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 481.0.

C) Monoclorhidrato de ácido 6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carboxílico

Usando ácido 6-{[(6RS,7SR)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carboxílico (69 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (50 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.1.

Ejemplo 232

Monoclorhidrato de 6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carbonitrilo

A) (6RS,7SR)-6-[(6-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (400 mg) y de la

misma manera que en el Ejemplo 231, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (237 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.86-5.38 (8H, m), 6.78-7.85 (6H, m).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 364.1.

B) Monoclorhidrato de 6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carbonitrilo

Usando (6RS,7SR)-6-[(6-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (60 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (32 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.1.

Ejemplo 233

Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carbonitrilo de

A) (6RS,7SR)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (400 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 231, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (430 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26-1.50 (9H, m), 2.98-3.47 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 15.6, 4.0 Hz), 3.74-4.09 (1H, m), 4.09-4.53 (3H, m), 4.53-4.85 (1H, m), 4.93-5.62 (1H, m), 6.84-7.11 (1H, m), 7.28-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (1H, m), 8.17-8.76 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 407.2.

B) Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carbonitrilo

Usando (6RS,7SR)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-

(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (60 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (77 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.1.

Ejemplo 234

Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxamida

A) (6RS,7SR)-6-[(3-carbamoilpiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Peróxido de hidrógeno acuoso al 33% (1 mL) se añadió a una solución de (6RS,7SR)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) y carbonato de potasio (45 mg) en DMSO (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título (57 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 482.2.

B) Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxamida

Usando (6RS,7SR)-6-[(3-carbamoilpiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (57 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (39 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.2.

Ejemplo 235

Monoclorhidrato de 3-(6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7SR)-6-[(6-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (170 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapa D, se obtuvo el compuesto del título (165 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (9H, s), 3.11 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 3.18-3.33 (1H, m), 3.84 (1H, td, J = 12.5, 4.2 Hz), 4.02-4.20 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.72 (1H, td, J = 9.8, 3.4 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 14.4, 3.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.59-7.72 (2H, m), 11.68 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 521.1.

B) Monoclorhidrato de 3-(6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (165 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (111 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 236

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7SR)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (330 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapa D, se obtuvo el compuesto del título (290 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96-1.49 (9H, m), 3.53-3.95 (4H, m), 3.98-4.36 (2H, m), 4.68-5.00 (1H, m), 5.05-5.62 (1H, m), 7.03-7.23 (1H, m), 7.25-7.42 (1H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.54-7.69 (1H, m), 7.95-8.17 (1H, m), 8.26 (1H, m, J = 3.8 Hz), 12.36 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 521.1.

B) Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (290 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (241 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 237

Diclorhidrato de (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-amina

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 261.2.

Ejemplo 238

Diclorhidrato de (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,4-oxazepan-6-amina

A) (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(dimetilamino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en acetato de etilo (2 mL) se añadieron formaldehído (46 mg) y triacetoxiborhidruro de sodio (352 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (124 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.3.

B) diclorhidrato de (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,4-oxazepan-6-amina

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(dimetilamino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (123 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (100 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 289.0.

Ejemplo 239

Monoclorhidrato de (6R,7S)-N-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-amina

A) (6R,7S)-6-(bencilamino)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en THF (2 mL) se añadió bromuro de bencilo (0.036 mL) at 50°C y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (80 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 451.1.

B) Monoclorhidrato de (6R,7S)-N-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-amina

A (6R,7S)-6-(bencilamino)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (80 mg) se añadió solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (20 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 351.1.

Ejemplo 240

Monoclorhidrato de N-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A, B, C y D, Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.2.

Ejemplo 241

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propanamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

Ejemplo 242

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]ciclopropancarboxamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.1.

Ejemplo 243

N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2.2-difluoroacetamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.2.

Ejemplo 244

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-hidroxiacetamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 319.1.

Ejemplo 245

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-metoxiacetamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1.

Ejemplo 246

Monoclorhidrato de ácido 3-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetoxi]benzoico

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-[(3-metoxicarbonil)fenoxi]acético y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 67, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.82-3.50 (8H, m), 3.67-4.05 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.51 (2H, s), 7.20 (1H, dd, J = 7.9, 2.3 Hz), 7.38-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, s), 8.32-8.44 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1.

Ejemplo 247

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-fenilacetamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.1.

Ejemplo 248

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.1.

Ejemplo 249

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.1.

Ejemplo 250

Triclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.0.

Ejemplo 251

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.9.

Ejemplo 252

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]benzamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 365.0.

Ejemplo 253

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N-metilbenzamida

A) (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(metilamino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en THF (4 mL) se añadió yoduro de metilo (0.026 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografia en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (30 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1.

B) (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[metil(fenilcarbonil)amino]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(metilamino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (30 mg) en THF (2 mL) se añadieron trietilamina (0.017 mL), cloruro

de benzoílo (0.014 mL) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (0.5 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografia en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (24 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 379.3.

C) Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N-metilbenzamida

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[metil(fenilcarbonil)amino]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (24 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 239, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (7 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.3.

Ejemplo 254

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoico

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.1.

Ejemplo 255

Monoclorhidrato de ácido 3-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoico

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-

oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.0.

Ejemplo 256

Monoclorhidrato de ácido 4-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoico

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 58, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.1.

Ejemplo 257

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoato de etilo

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.3.

Ejemplo 258

Monoclorhidrato de 2-ciano-N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]benzamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.1.

Ejemplo 259

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-[(metilsulfonil)amino]benzamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-

oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.0.

Ejemplo 260

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 449.0.

Ejemplo 261

Monoclorhidato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 356.0.

Ejemplo 262

Monoclorhidrato de 1-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]urea

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 304.0.

Ejemplo 263

Monoclorhidrato de 1-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-3-metilurea

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-

oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1.

Ejemplo 264

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]morfolin-4-carboxamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 158, etapas A y B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 374.0.

Ejemplo 265

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.1.

Ejemplo 266

Monoclorhidrato de N-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida e

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A, B, C y D, Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.2.

Ejemplo 267

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etansulfonamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 268

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]ciclopropansulfonamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 365.0.

Ejemplo 269

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]bencensulfonamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0.

Ejemplo 270

Triclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]piridin-3-sulfonamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 402.1.

Ejemplo 271

Monoclorhidrato de N-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]sulfamida

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A, B, C y D, Ejemplo 37, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1.

Ejemplo 272

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N-metilsulfamida

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}amino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 99, etapa A, Ejemplo 36, etapa D, Ejemplo 37, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2.

Ejemplo 273

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N'-metilsulfamida

A) metilsulfamato de 2-hidroxifenilo

A una solución de 2.2-dióxido de 1.3.2-benzodioxatiol (300 mg) en THF (6 mL) se añadió metilamina (0.871 mL, solución 2 M de THF) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se

evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (86 mg).

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 202.1.

B) (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfamoil)amino]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en acetonitrilo (3 mL) se añadieron metilsulfamato de 2-hidroxifenilo (86 mg), trietilamina (56 mg) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (3.3 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de silice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (81 mg).

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 452.2.

C) Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N'-metilsulfamida

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfamoil)amino]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (81 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 239, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (61 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.1.

Ejemplo 274

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N'-etilsulfamida

Usando 2.2-dióxido de 1.3.2-benzodioxatiol y de la misma manera que en el Ejemplo 273, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0.

Ejemplo 275

Monoclorhidrato de N-ciclopropil-N'-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]sulfamida

Usando 2.2-dióxido de 1.3.2-benzodioxatiol y de la misma manera que en el Ejemplo 273, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0.

Ejemplo 276

Monoclorhidrato de 1-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]imidazolidin-2,4-diona

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 203, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.3.

Ejemplo 277

Monoclorhidrato de 3-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]imidazolidin-2,4-diona

A una solución de (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) en THF (3 mL) se añadieron trietilamina (0.058 mL) e isocianatoacetato de etilo (0.047 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, 2.0 M solución de cloruro de

hidrógeno-etanol (8 mL) se añadió al residuo obtenido a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 semanas. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (89 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.3.

Ejemplo 278

Monoclorhidrato de [(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

Usando 3-cloro-4-fluorobenzaldehído y de la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3.

Ejemplo 279

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 6, etapas C y D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.3.

Ejemplo 280

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 302.3.

Ejemplo 281

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-

fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.3.

Ejemplo 282

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3.

Ejemplo 283

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

Usando (6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.3.

Ejemplo 284

Monofumarato de [(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.96 g) se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 950/50) para dar (6S,7R)-7-(3-cloro-4-

fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (974 mg, >99.9% ee., tasa de recuperación 99%) con un tiempo de retención más corto. El compuesto del título se obtuvo a partir de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa D.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3.

Ejemplo 285

0.5 fumarato de [(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.96 g) se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 950/50) para dar (6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (862 mg, >99.9% ee., tasa de recuperación 99%) que tiene un tiempo de retención más largo. El compuesto del título se obtuvo a partir de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa D.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3.

Ejemplo 286

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 6, etapas C y D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.4.

Ejemplo 287

0.5 fumarato de N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-

fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 286, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.1.

Ejemplo 288

0.5 fumarato de N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

Usando (6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 286, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.0.

Ejemplo 289

Monofumarato de 1-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 302.0.

Ejemplo 290

Monofumarato de 1-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea

Usando (6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 302.0.

Ejemplo 291

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.0.

Ejemplo 292

Monoclorhidrato de (6S,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.0.

Ejemplo 293

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3.

Ejemplo 294

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y

Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.0.

Ejemplo 295

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1.

Ejemplo 296

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

Usando (6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.3.

Ejemplo 297

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

Usando (6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

Ejemplo 298

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida

Usando (6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-

(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

Ejemplo 299

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N'-metilsulfamida

Usando (6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 273, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.0.

Ejemplo 300

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N'-metilsulfamida

Usando (6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas A, B y C y Ejemplo 273, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.0.

Ejemplo 301

Monoclorhidrato de [(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3.

Ejemplo 302

Monoclorhidrato de [(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 301, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3.

Ejemplo 303

Monoclorhidrato de 1-[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etano-1,2-diol (tiempo de retención corto)

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 36, etapa A, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.2.

B) Monoclorhidrato de 1-[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etano-1,2-diol (tiempo de retención corto)

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 45, etapas L y M y Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título. El intermediario de diol obtenido en una etapa correspondiente al Ejemplo, etapa M, era una mezcla de estereoisómeros en la posición 1. La mezcla se separó y se purificó por cromatografia en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) y un compuesto con un tiempo de retención más corto se usó para la siguiente reacción, es decir, el Ejemplo 38 antes mencionado, etapa F.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.3.

Ejemplo 304

Monoclorhidrato de 1-[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etano-1,2-diol (tiempo de retención largo)

De la misma manera que en el Ejemplo 303, etapa B, excepto en que un compuesto con un tiempo de retención más largo, que se obtuvo por separación y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice después de la etapa correspondiente a la etapa M, se usó para la siguiente reacción, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.3.

Ejemplo 305

Monoclorhidrato de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(piridin-2-iloxi)metil]-1,4-oxazepano

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 31, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1.

Ejemplo 306

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 307

Diclorhidrato de 1-[(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanamina

De la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 259.0.

Ejemplo 308

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-

fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.3.

Ejemplo 309

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}butanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 308, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.2.

Ejemplo 310

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}ciclopropancarboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 308, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.2.

Ejemplo 311

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2.2-difluoroacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 41, etapa A y Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3.

Ejemplo 312

N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2.2-difluoropropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 351.2

Ejemplo 313

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-

fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2.2-difluorobutanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 365.2.

Ejemplo 314

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3.3,3-trifluoropropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 369.2.

Ejemplo 315

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxiacetamida

De la misma manera que en los Ejemplos 105 y 106, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2.

Ejemplo 316

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxi-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 99, etapa A y Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2.

Ejemplo 317

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxipropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2.

Ejemplo 318

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-metoxipropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.4.

Ejemplo 319

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(ciclopropiloxi)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.2.

Ejemplo 320

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(ciclopropilmetoxi)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.0.

Ejemplo 321

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(difluorometoxi)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1.

Ejemplo 322

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-

1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 399.2.

Ejemplo 323

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-metoxietoxi)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1.

Ejemplo 324

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxi-2-metilpropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.1.

Ejemplo 325

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxi-2-metilpropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.2.

Ejemplo 326

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(piridin-2-iloxi)acetamida

A) (piridin-2-iloxi)acetato de ter-butilo

Una solución de piridin-2-ol (1 g), bromoacetato de ter-butilo (2.33 mL) y carbonato de cesio (6.85 g) en DMF (20

mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se dividió dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.18 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, s), 4.79 (2H, s), 6.82-6.93 (2H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 8.07-8.13 (1H, m).

B) Monoclorhidrato de ácido (piridin-2-iloxi)acético

A una solución de (piridin-2-iloxi)acetato de ter-butilo (0.18 g) en THF (1.5 mL) se añadió 6 mol/L de ácido clorhídrico (1.5 mL) a 0°C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (0.11 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.82 (2H, s), 6.85-6.94 (1H, m), 7.01 (1H, ddd, J = 7.2, 5.1, 0.9 Hz), 7.68-7.82 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 9.17-10.75 (2H, m).

C) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(piridin-2-iloxi)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y monoclorhidrato de (piridin-2-iloxi)acético y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-3.38 (8H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.66 (2H, s), 6.87-6.94 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.49-7.65 (2H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 8.26 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.16 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 9.53-9.70 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 394.3.

Ejemplo 327

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 121, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 428.0.

Ejemplo 328

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(pirimidin-2-iloxi)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido (pirimidin-2-iloxi)acético y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.70 (1H, m), 2.82-3.40 (6H, m), 3.74-3.88 (1H, m), 3.94-4.08 (3H, m), 4.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.66-6.77 (1H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.49-7.68 (2H, m), 8.48-8.71 (3H, m), 9.13-9.38 (1H, m), 9.61-9.84 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.2.

Ejemplo 329

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidrofuran-2-

carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.4.

Ejemplo 330

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidrofuran-3-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.1.

Ejemplo 331

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.3.

Ejemplo 332

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,4-dioxan-2-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.0.

Ejemplo 333

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilamino)acetamida

Usando N-(ter-butoxicarbonil)-N-metilglicina y de la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 330.1.

Ejemplo 334

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(dimetilamino)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.1.

Ejemplo 335

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.1.

Ejemplo 336

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamida

A) (6R,7R)-6-{[(cloroacetil)amino]metil}-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.23-3.80 (7H, m), 3.87-4.20 (5H, m), 6.48-8.06 (4H, m).

B) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-

carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-{[(cloroacetil)amino]metil}-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (130 mg), monoclorhidrato de 4.4-difluoropiperidina (94 mg) y yoduro de potasio (9.91 mg) en THF (3.0 mL) se añadió carbonato de potasio (248 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (133 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 1.91-2.36 (6H, m), 2.50-3.11 (6H, m), 3.18-3.47 (2H, m), 3.47-3.73 (2H, m), 3.80-4.24 (4H, m), 6.84-8.41 (4H, m).

C) diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamida

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.2.

Ejemplo 337

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(morfolin-4-il)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo

el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.3.

Ejemplo 338

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)acetamida

Usando (6R,7R)-6-{[(cloroacetil)amino]metil}-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y monoclorhidrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano y de la misma manera que en el Ejemplo 336, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.1.

Ejemplo 339

Monoclorhidrato de N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.1.

Ejemplo 340

Monoclorhidrato de N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y N-(fenilcarbonil)glicina y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.79-3.90 (10H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.43-7.67 (5H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.17

(1H, t, J = 5.7 Hz), 8.82 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.01-9.20 (1H, m), 9.38-9.53 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.2.

Ejemplo 341

Monoclorhidrato de N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]piridin-2-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y N-(piridin-2-ilcarbonil)glicina y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.41-2.65 (2H, m), 2.82-3.42 (5H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 3.90 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.95-4.07 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.29-7.39 (1H, m), 7.51-7.69 (3H, m), 7.96-8.10 (2H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 8.64-8.72 (1H, m), 8.87-8.96 (1H, m), 9.04-9.25 (1H, m), 9.41-9.67 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.2.

Ejemplo 342

Monoclorhidrato de N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-N-metilpiridin-2-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y N-metil-N-(piridin-2-ilcarbonil)glicina y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.47-2.87 (2H, m), 2.89-3.06 (5H, m), 3.07-3.47 (4H, m), 3.72-3.90 (1H, m), 3.96-4.09 (2H, m), 4.30-4.48 (1H, m), 7.24-7.76 (5H, m), 7.90-8.01 (1H,

m), 8.11-8.33 (1H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 9.12-9.34 (1H, m), 9.48-9.71 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435.2.

Ejemplo 343

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(fenilsulfonil)amino]acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y N-(fenilsulfonil)glicina y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.76-2.98 (1H, m), 3.05-3.41 (8H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.48-7.69 (5H, m), 7.76-7.85 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.17 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.95-9.23 (1H, m), 9.37-9.60 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456.1.

Ejemplo 344

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(piridin-2-il)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido (piridin-2-il)acético y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-4.13 (11H, m), 4.45 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.28-7.38 (1H, m), 7.49-7.66 (2H, m), 7.75-7.87 (2H, m), 8.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.65-8.82 (2H, m), 9.18-9.36 (1H, m), 9.61-9.80 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 378.4.

Ejemplo 345

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(piridin-2-il)propanamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 3-(piridin-2-il)propanoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.62-2.74 (2H, m), 2.77-2.96 (2H, m), 3.03-3.37 (7H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 3.94-4.07 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.25-7.36 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.80-7.94 (2H, m), 8.30-8.39 (1H, m), 8.42-8.52 (1H, m), 8.72-8.81 (1H, m), 9.24-9.44 (1H, m), 9.67-9.89 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 392.2.

Ejemplo 346

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido (2-oxopiridin-1(2H)-il)acético y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81-3.44 (6H, m), 3.76-3.89 (1H, m), 3.94-4.32 (2H, m), 4.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.50 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.5 Hz), 6.33-6.40 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 9.0, 6.7, 2.1 Hz), 7.49-7.67 (3H, m), 8.38-8.50 (1H, m), 9.08-9.27 (1H, m), 9.42-9.60 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 394.1.

Ejemplo 347

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(3-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 121, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 428.0.

Ejemplo 348

N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(3-fluoropiridin-2-il)oxi]acetamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido [(3-fluoropiridin-2-il)oxi]acético y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, seguido de neutralización, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.01-2.11 (1H, m), 2.78-2.94 (2H, m), 3.07-3.31 (4H, m), 3.58-3.71 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.82-4.91 (1H, m), 5.00-5.09 (1H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.28-7.43 (2H, m), 7.96 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.58-8.69 (1H, m), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.2.

Ejemplo 349

N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]acetamida

Usando [(3-cianopiridin-2-il)oxi]acetato de sodio sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapas A y B, se realizaron una operación similar a la del Ejemplo 311 y luego neutralización para dar el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 419.0.

Ejemplo 350

N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metil-2-(piridin-2-iloxi)propanamida

Una operación similar a la del Ejemplo 121 y luego neutralización se realizaron para dar el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 422.2.

Ejemplo 351

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.0.

Ejemplo 352

Triclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0.

Ejemplo 353

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.1.

Ejemplo 354

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxi-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 353, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 476.9.

Ejemplo 355

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-etoxi-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 353, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 491.0.

Ejemplo 356

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 353, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 465.1.

Ejemplo 357

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 353, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 465.1.

Ejemplo 358

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-

fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 353, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 465.1.

Ejemplo 359

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 353, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 464.9.

Ejemplo 360

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 353, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.2.

Ejemplo 361

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (3H, s), 2.62-2.80 (1H, m), 2.99-3.90 (7H, m), 3.97-4.11 (1H, m), 4.50 (1H, d, J

= 10.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.78 (5H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.66-8.77 (1H, m), 9.04-9.76 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 445.2.

Ejemplo 362

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfonil)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(metilsulfonil)benzoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.58-2.77 (1H, m), 2.95-3.30 (5H, m), 3.38 (3H, s), 3.47-3.59 (1H, m), 3.77-3.92 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49-7.84 (5H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.74-8.84 (1H, m), 8.90-9.20 (1H, m), 9.31-9.64 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 441.2.

Ejemplo 363

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

A) 2-[(4-clorobutanoil)amino]benzoato de etilo

A una solución de 2-aminobenzoato de etilo (5 g) en piridina (50 mL) se añadió cloruro de 4-clorobutanoílo (3.6 mL) a 0°C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se dividió dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del titulo (8.03 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.16-2.29 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.09 (1H, ddd, J = 8.1, 7.2, 1.3 Hz), 7.48-7.59 (1H, m), 7.99-8.10 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J = 8.5, 0.9 Hz), 11.18 (1H, brs).

B) 2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de etilo

A una solución de 2-[(4-clorobutanoil)amino]benzoato de etilo (8.03 g) en THF (120 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (2.14 g) a 0°C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se dividió dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4.3 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.16-2.29 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 4.33 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz).

C) ácido 2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico

A una solución de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de etilo (4.3 g) en metanol (30 mL) se añadió solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (6.9 mL) a temperatura ambiente y

la mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico (3 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron en etanol para dar el compuesto del titulo (2.58 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.02-2.16 (2H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 12.79 (1H, brs).

D) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.01-2.15 (2H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.95-3.61 (7H, m), 3.72-3.93 (3H, m), 3.97-4.08 (1H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 7.28-7.69 (6H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.11 (1H, brs), 9.59 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 446.2.

Ejemplo 364

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(metilsulfonil)amino]benzamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-[(metilsulfonil)amino]benzoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.67-2.82 (1H, m), 2.98-3.28 (8H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.10-7.21 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50-7.67 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.94-9.05 (1H, m), 3H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456.2.

Ejemplo 365

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido piridin-2-carboxílico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75-2.93 (1H, m), 2.97-3.47 (6H, m), 3.73-3.89 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.53-7.69 (3H, m), 7.95-8.06 (2H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.11 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.30 (1H, brs), 9.84 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.3.

Ejemplo 366

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-3-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido piridin-3-carboxílico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.69-2.89 (1H, m), 3.04-3.51 (6H, m), 3.74-3.90 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33-7.42 (1H, m), 7.50-7.79 (3H, m), 8.31-8.48 (1H, m), 8.76-8.86 (1H, m), 8.99-9.28 (3H,

m), 9.49-9.70 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.3.

Ejemplo 367

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-metoxipiridin-3-carboxílico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.66-2.83 (1H, m), 3.05-4.33 (9H, m), 4.43 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.46 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.49-7.63 (1H, m), 7.67-7.76 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 8.97-9.26 (1H, m), 9.34-9.70 (1H, m), 9.79 (1H, t, J = 6.1 Hz), 12.48-12.62 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2.

Ejemplo 368

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-carboxamida

A) (6R,7R)-6-({[(3-aminopiridin-2-il)carbonil]amino}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.28-2.48

(1H, m), 3.12-3.95 (7H, m), 4.04-4.17 (2H, m), 5.86 (1H, brs), 6.88-6.99 (1H, m), 7.06-7.17 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 7.71-7.89 (1H, m), 8.05-8.57 (1H, m).

B) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[({3-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-il}carbonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-({[(3-aminopiridin-2-il)carbonil]amino}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (110 mg) en DMF (3 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. El cloruro de metansulfonilo (53 µL) se añadió y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se dividió dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (44.4 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.31-2.48 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.12-4.20 (9H, m), 7.07-7.24 (2H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J = 8.7, 1.1 Hz), 8.13-8.93 (2H, m), 11.59-11.76 (1H, m).

C) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-carboxamida

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[({3-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-il}carbonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método

similar al del Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75-2.89 (1H, m), 2.96-3.33 (8H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.74-3.91 (1H, m), 3.94-4.07 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.29-7.39 (1H, m), 7.49-7.67 (3H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 1.1 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 4.3, 1.3 Hz), 8.90-9.09 (1H, m), 9.25-9.47 (2H, m), 11.68 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 457.3.

Ejemplo 369

N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

Monoclorhidrato de A) (6R,7R)-6-({[bromo(difluoro)acetil]amino}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.29-2.42 (1H, m), 3.06-3.63 (5H, m), 3.98-4.20 (4H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.33-7.43 (1H, m), 8.50 (1H, brs).

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

A una solución de (6R,7R)-6-({[bromo(difluoro)acetil]amino}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (176 mg), pirrolidina (0.085 mL) y yoduro de potasio (11.3 mg) en THF (3.4 mL) se añadió carbonato de potasio (282 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de

reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El residuo obtenido se sometió a una operación similar a la del Ejemplo 38, etapa E para dar el compuesto del titulo (11.7 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.4.

Ejemplo 370

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3.

Ejemplo 371

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,1-difluorometansulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 370, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.0.

Ejemplo 372

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[(3-cloropropil)carbamoil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando isocianato de 3-cloropropilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.1.

B) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[(3-cloropropil)carbamoil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (531 mg) en DMF (22 mL) se añadió hidruro de sodio (48.8 mg, 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de silice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (563 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.91 (11H, m), 2.24-2.49 (1H, m), 2.66-3.90 (11H, m), 3.99-4.17 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.55 (1H, brs), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.31-7.41 (1H, m).

C) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 342.2.

Ejemplo 373

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilico

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 185, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.3.

Ejemplo 374

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilico

De la misma manera que en el Ejemplo 373, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.3.

Ejemplo 375

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirrolidin-2-ona

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y cloruro de 4-clorobutanoílo y por medio de un método similar al del Ejemplo 363, etapas A y B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62-1.89 (2H, m), 1.98-2.30 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 14.0, 4.9 Hz), 2.80-3.04 (2H, m), 3.06-3.40 (4H, m), 3.71-4.12 (4H, m), 4.42 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J =

10.4, 1.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 9.19-9.48 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.2.

Ejemplo 376

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piperidin-2-ona

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y cloruro de 5-cloropentanoílo y por medio de un método similar al del Ejemplo 363, etapas A y B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.68 (4H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J = 13.8, 5.1 Hz), 2.78-3.33 (7H, m), 3.61 (1H, dd, J = 13.6, 9.4 Hz), 3.73-3.88 (1H, m), 3.98-4.11 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.1 Hz), 9.18-9.63 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 341.1.

Ejemplo 377

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 43, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.3.

Ejemplo 378

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-6-[(3-carbamotioil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-

carboxilato de ter-butilo

Dietilditiofosfato (0.189 mL, 1.13 mmol) se añadió a una solución (5 mL, 20.00 mmol) de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (348 mg, 0.75 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se añadió dicarbonato de di-ter-butilo (0.210 mL, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (225 mg, 0.454 mmol, 60.2%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, brs), 2.82 (1H, brs), 3.05-3.23 (2H, m), 3.57-3.82 (2H, m), 3.87-4.13 (5H, m), 6.44 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.07-7.28 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.90 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 9.12 (1H, d, J = 7.2 Hz), 11.39 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496.1.

B) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6R,7R)-6-[(3-carbamotioil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el

Ejemplo 200, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.1.

Ejemplo 379

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6R,7R)-6-[(3-carbamotioil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y carbamato de metilo y de la misma manera que en el Ejemplo 200, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.1.

Ejemplo 380

1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 208, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1.

Ejemplo 381

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridazin-3(2H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 31, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2.

Ejemplo 382

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 209, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 422.3.

Ejemplo 383

Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

A) (6R,7R)-6-({[(2-aminofenil)carbonil]amino}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-aminobenzoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 3.03-3.23 (2H, m), 3.31-3.44 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 3.96-4.18 (4H, m), 5.51-5.64 (1H, m), 6.59-6.70 (1H, m), 7.10-7.29 (3H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.46-7.55 (1H, m), 7.78-7.92 (1H, m), 2H no detectado.

B) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-({[(2-aminofenil)carbonil]amino}metil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (191.1 mg) y trietilamina (167 µL) en THF (5 mL) se añadió bis(triclorometil)carbonato (142 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y la mezcla se dividió dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se

evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (193.8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.52 (9H, m), 2.92-3.09 (1H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.62-4.12 (6H, m), 4.23-4.39 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.95-7.13 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.50-7.62 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21-8.41 (1H, m).

C) Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.90-3.04 (1H, m), 3.06-3.30 (4H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 3.77-3.89 (1H, m), 3.94-4.07 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.13-7.23 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 7.50-7.59 (2H, m), 7.61-7.69 (1H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.50-9.26 (2H, m), 11.44 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.3.

Ejemplo 384

Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 99, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.93-3.35 (5H, m), 3.45 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J = 13.6, 5.3 Hz), 3.78-3.91 (1H, m), 3.95-4.12 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.38-7.58 (3H, m), 7.78 (1H, ddd, J = 8.5, 7.2, 1.7 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.67-9.30 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.3.

Ejemplo 385

Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirido[3.2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico y por medio de un método similar al del Ejemplo 383, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.91-3.40 (5H, m), 3.49 (1H, dd, J = 13.2, 4.9 Hz), 3.78-3.91 (1H, m), 3.95-4.09 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.49-7.70 (4H, m), 8.42-8.51 (1H, m), 8.76-8.98 (1H, m), 9.35-9.54 (1H, m), 11.58 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.2.

Ejemplo 386

Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pteridin-2,4(1H,3H)-diona

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico y por medio de un método similar al del Ejemplo 383, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85-3.29 (4H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.79-3.92 (1H, m), 3.97-4.09 (2H, m), 4.53 (1H,

d, J = 9.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.52-7.62 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.70-8.89 (1H, m), 9.11-9.41 (1H, m), 12.17-12.33 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.3.

Ejemplo 387

Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-metilpteridin-2,4(1H,3H)-diona

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2,4-dioxo-1,4-dihidropteridin-3(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo sintetizado mediante un método similar al del Ejemplo 383, etapas A y B y por N-metilación mediante un método similar al del Ejemplo 99, etapa A, (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropteridin-3(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo. Usando este compuesto y de la misma manera que en el Ejemplo 386, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.89-3.06 (1H, m), 3.09-3.44 (5H, m), 3.46-3.57 (4H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 3.97-4.16 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.48-7.62 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.69-8.92 (1H, m), 9.08-9.39 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.4.

Ejemplo 388

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-bencimidazol

A) (6R,7R)-6-{2-[(2-aminofenil)amino]-2-oxoetil}-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando ácido [(6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(4-

cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acético sintetizado en un método similar al del Ejemplo 66 y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.3.

B) (6R,7R)-6-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Una solución de (6R,7R)-6-{2-[(2-aminofenil)amino]-2-oxoetil}-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (155 mg) en ácido acético (1.1 mL) se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (128 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (9H, s), 2.36-2.52 (1H, m), 2.77-2.90 (2H, m), 3.16-3.40 (2H, m), 3.59-3.76 (1H, m), 3.94-4.21 (4H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15-7.24 (3H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.44-7.72 (2H, m), 11.66 (1H, brs).

C) Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-bencimidazol

Usando (6R,7R)-6-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 360.1.

Ejemplo 389

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2-amina

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(piridin-2-ilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) y piridin-2-amina (79 mg) en THF (1.3 mL) y metanol (0.1 mL) se añadió complejo de borano-2-picolina (90 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó en solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y se neutralizó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (112 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.1.

B) diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2-amina

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(piridin-2-ilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 336.1.

Ejemplo 390

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirimidin-2-amina

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(pirimidin-2-ilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (120.7 mg), 2-cloropirimidina (40.5 mg) y carbonato de potasio (46.5 mg) en etanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (97.8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.55 (9H, m), 2.31-2.50 (1H, m), 3.06-4.21 (9H, m), 5.15-6.56 (2H, m), 7.08-7.43 (3H, m), 8.11-8.27 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirimidin-2-amina

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(pirimidin-2-ilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78-2.94 (1H, m), 3.04-3.36 (5H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55-7.67 (2H, m), 7.96-8.15 (1H, m), 8.38 (2H, d, J = 5.3 Hz), 9.19-9.39 (1H, m), 9.74-9.88 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1.

Ejemplo 391

Diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-benzoxazol-2-amina

A) (6R,7R)-6-[(1.3-benzoxazol-2-ilamino)metil]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) y 2-clorobenzoxazol (0.0573 mL) en DMF (1.4 mL) se añadió etildiisopropilamina (0.183 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (175 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.38-2.53 (1H, m), 3.09-3.71 (5H, m), 3.97-4.26 (4H, m), 6.79-7.43 (8H, m).

B) diclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-benzoxazol-2-amina

Usando (6R,7R)-6-[(1.3-benzoxazol-2-ilamino)metil]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.3.

Ejemplo 392

Monoclorhidrato de 3-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-1,3-benzoxazol-4-

il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

A) 2-sulfanil-1,3-benzoxazol-4-carbonitrilo

Una solución de 2-amino-3-hidroxibenzonitrilo (298 mg) y etilxantato de potasio (427 mg) en piridina (7.4 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (178 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.56 (3H, m), 8.87 (1H, d, J = 4.2 Hz).

B) 2-cloro-1,3-benzoxazol-4-carbonitrilo

Una mezcla de 2-sulfanil-1,3-benzoxazol-4-carbonitrilo (178 mg), cloruro de tionilo (427 mg) y DMF (0.0468 mL) se agitó a 80°C durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y THF y la mezcla se neutralizó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (178 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.54 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz).

C) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(4-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato

de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 2-cloro-1,3-benzoxazol-4-carbonitrilo y de la misma manera que en el Ejemplo 391, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.43-2.55 (1H, m), 3.08-3.23 (1H, m), 3.32-3.48 (2H, m), 3.48-3.67 (2H, m), 4.02-4.22 (5H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.28-7.46 (4H, m), 7.45-7.55 (1H, m).

D) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-benzoxazol-2-il]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(4-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50-1.65 (9H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 3.12-3.65 (5H, m), 4.05-4.23 (4H, m), 6.99-7.19 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.99 (1H, brs).

E) Monoclorhidrato de 3-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-1,3-benzoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-benzoxazol-2-il]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.3.

Ejemplo 393

Monoclorhidrato de 3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metilquinazolin-4(3H)-ona

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(acetilamino)benzoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.45-2.55 (3H, m), 3.05-3.47 (5H, m), 3.65 (1H, dd, J = 14.5, 5.5 Hz), 3.81-3.94 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J = 14.4, 9.1 Hz), 4.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.28-7.36 (1H, m), 7.46-7.59 (3H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.17-9.36 (1H, m), 9.46-9.64 (1H, m), 2H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 402.1.

Ejemplo 394

Monoclorhidrato de N-{2-[(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etil}-2-metoxiacetamida

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 66, etapa A, Ejemplo 1, etapa G, Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2.

Ejemplo 395

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida

A) ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-formil-

1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 372.2.

B) Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico y de la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.0.

Ejemplo 396

Monoclorhidrato de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-metoxi-N-metil-1,4-oxazepan-6-carboxamida

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A y B y Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3.

Ejemplo 397

N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A, B, C y D, Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 287.2.

Ejemplo 398

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-

fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A, B, C y D, Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 323.3.

Ejemplo 399

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etansulfonamida

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A, B, C y D, Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.0

Ejemplo 400

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N'-metilsulfamida

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A, B, C y D y Ejemplo 273, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.9

Ejemplo 401

Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)

A) (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(tiempo de retención corto)

El racemato (6.0 g) obtenido usando 4-cloro-3-metilbenzaldehído y de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapas A a H, se separó por HPLC (LC-8A, 50 mmID×300 mmL, fabricado por Shimazu, fase móvil: agua destilada/acetonitrilo) y SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 850/150) para dar el compuesto del título con un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.17-2.21 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.09-3.27 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 4.05-4.20 (4H, m), 4.29-4.32 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, d, J = 8 Hz).

B) Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)

Usando (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) y de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.0.

Ejemplo 402

Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)

A) (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo)

Usando 4-cloro-3-metilbenzaldehído y de la misma

manera que en el Ejemplo 401, etapa A, se obtuvo el compuesto del título con un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.17-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.09-3.27 (2H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 4.05-4.20 (4H, m), 4.29-4.32 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, d, J = 8 Hz).

B) Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)

Usando (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) y de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.0.

Ejemplo 403

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

Usando (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) obtenido en el Ejemplo 401 y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapas B a F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.4.

Ejemplo 404

Monoclorhidrato de 1-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(tiempo de retención corto) (500 mg) obtenido en el Ejemplo 401 y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapas B a E, se obtuvo el compuesto del título (166 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 417.2.

Ejemplo 405

Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)

A) (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto)n

El racemato obtenido usando 3-cloro-4-metilbenzaldehído y de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapas A a H se separó por HPLC (LC-8A, 50 mmID×300 mmL, fabricado por Shimazu, fase móvil: agua destilada/acetonitrilo) y SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 800/200) para dar el compuesto del título con un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.17 (1H, s), 2.35 (3H, s), 3.08-3.16 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 4.28-4.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.12-7.14 (1H, t), 7.17-7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, s), ^{1}H no detectado.

B) Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)

Usando (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) y de la misma manera que en el

Ejemplo 13, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.3.

Ejemplo 406

Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)

A) (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo)

Usando 3-cloro-4-metilbenzaldehído y de la misma manera que en el Ejemplo 405, etapa A, se obtuvo el compuesto del título con un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (9H, s), 2.10 (1H, s), 2.28 (3H, s), 3.01-3.09 (1H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.45-3.54 (2H, m), 3.97-4.08 (2H, m), 4.10-4.11 (1H, m), 4.21-4.23 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05-7.09 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.10-7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, s), ^{1}H no detectado.

B) Monoclorhidrato de [(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)

Usando (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) y de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.0.

Ejemplo 407

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

Usando (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-

(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) obtenido en el Ejemplo 405 y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapas B a F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.4.

Ejemplo 408

Monoclorhidrato de 1-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) (500 mg) obtenido en el Ejemplo 405 y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapas B a E, se obtuvo el compuesto del título (20 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 417.2.

Ejemplo 409

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

Usando (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) obtenido en el Ejemplo 405 y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapa A, Ejemplo 6, etapas A y B y Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2.

Ejemplo 410

Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(1-benzotiofen-2-il)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

A) (6RS,7SR)-7-(1-benzotiofen-2-il)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando 1-benzotiofen-2-carbaldehído y de la misma

manera que en el Ejemplo 13, etapas A a H, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.35-2.49 (1H, m), 3.09-3.77 (5H, m), 3.99-4.26 (3H, m), 4.75 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.28-7.38 (2H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m), ^{1}H no detectado.

B) Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-7-(1-benzotiofen-2-il)-1,4-oxazepan-6-il]metanol

Usando (6RS,7SR)-7-(1-benzotiofen-2-il)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 264.2.

Ejemplo 411

Monoclorhidrato de (5RS,6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-carboxilato de etilo

A) (5RS,6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4,5-dicarboxilato de 4-ter-butil 5-etilo

A una solución (2.0 mL) de 6-(3,4-diclorofenil)-2,3-dihidro-1,4-oxazepan-4,5(7H)-dicarboxilato de 4-ter-butil 5-etilo (200 mg) obtenido en el Ejemplo 14, etapa C en THF se añadieron borhidruro de sodio (36 mg) y agua (2 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se añadieron agua y ácido clorhídrico 0.1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (124 mg) en forma de un compuesto

muy polar del diastereómero obtenido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (1.68H, t, J = 7.2 Hz), 1.15 (1.32H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3.96H, s), 1.50 (5.04H, s), 3.40-3.48 (2H, m), 3.60-3.88 (5H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.59 (0.44H, d, J = 9.0 Hz), 4.87 (0.56H, d, J = 9.0 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de (5RS,6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-carboxilato de etilo

Usando (5RS,6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4,5-dicarboxilato de 4-ter-butil 5-etilo y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título (55 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1.

Ejemplo 412

Monoclorhidrato de (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-carboxilato de etilo

Usando (5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4,5-dicarboxilato de 4-ter-butil 5-etilo obtenido en el Ejemplo 14, etapa D y de la misma manera que en el Ejemplo 10, etapa H, se obtuvo el compuesto del título (54 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2.

Ejemplo 413

Monoclorhidrato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepano

Usando (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.1

Ejemplo 414

Monoclorhidrato de [(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

Por medio de un método similar al del Ejemplo 47, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36 (1H, dd, J = 16.4, 9.6 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.4, 7.7 Hz), 3.00-3.20 (3H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 3.94-4.07 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 9.00-9.27 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

Ejemplo 415

Monoclorhidrato de 2-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol

Usando (7R)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano y por medio de un método similar al del Ejemplo 363, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23-2.40 (1H, m), 2.68-2.82 (1H, m), 3.00-3.22 (3H, m), 3.23-3.50 (7H, m), 3.61 (1H, dd, J = 14.0, 8.3 Hz), 3.93-4.08 (1H, m), 4.84-5.30 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.66-9.18 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.1.

Ejemplo 416

Monoclorhidrato de 2-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol

Usando (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y (2-

bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano y por medio de un método similar al del Ejemplo 363, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23-2.37 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J = 16.1, 7.8 Hz), 3.02-3.21 (4H, m), 3.24-3.37 (5H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.72-8.95 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.1.

Ejemplo 417

Monoclorhidrato de 3-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}propano-1,2-diol

A) (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.01 g) en DMF (7 mL) se añadió hidruro de sodio (129 mg) a 0 °C. Tras agitar durante 10 min, se añadió bromuro de alilo (0.272 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Bajo enfriamiento con hielo, la reacción se neutralizó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (917 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.51 (9H, m), 2.02-2.23 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 3.24-3.64 (5H, m), 3.66-3.98 (5H, m), 5.07-5.22 (2H, m), 5.67-5.85 (1H, m),

7.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.3 Hz).

B) (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(2.3-dihidroxipropoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución mixta de (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (760 mg) y N-óxido de 4-metilmorfolina (428 mg) en acetonitrilo (3 mL)/acetona (3 mL)/agua (3 mL) se añadió catalizador inmovilizado con óxido de osmio (VIII) I (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. cat. 153-02581) (150 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo purga de nitrógeno. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 100%)) para dar el compuesto del título (diastereómero individual) (444 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.51 (9H, m), 1.67-1.89 (1H, m), 2.01-2.35 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J = 15.7, 8.1 Hz), 2.73 (1H, brs), 3.20-3.97 (11H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.43 (1H, d), 7.47 (1H, d, J = 1.9 Hz).

C) Monoclorhidrato de 3-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}propano-1,2-diol

Usando (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(2.3-dihidroxipropoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (440 mg) y por medio de un método similar al del

Ejemplo 45, etapa N, se obtuvo el compuesto del título (270 mg) se obtuvo en forma de un polvo amorfo incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (1H, dd, J = 16.2, 9.4 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 16.2, 7.9 Hz), 3.12 (2H, brs), 3.22-3.56 (9H, m), 3.65 (1H, dd, J = 14.0, 6.8 Hz), 4.06 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.34 (2H, brs), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 9.20 (2H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 350.1.

Ejemplo 418

Monoclorhidrato de 2-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acetamida

Usando (7R)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 2-bromoacetamida y por medio de un método similar al del Ejemplo 363, etapa B y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30-2.43 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 16.1, 7.4 Hz), 3.04-3.33 (4H, m), 3.43-3.90 (5H, nm), 3.97-4.12 (1H, m), 6.99 (1H, brs), 7.28 (1H, brs), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.61-7.71 (2H, m), 8.68-9.11 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1.

Ejemplo 419

Monoclorhidrato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapas A, B, C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2

Ejemplo 420

Monoclorhidrato de 2-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1H-isoindol-1.3(2H)-diona

Usando de ter-butilo (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(1.3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1.

Ejemplo 421

Monoclorhidrato de 1-[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanamina

Usando (7RS)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 275.2.

Ejemplo 422

Monoclorhidrato de N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida

Usando (7RS)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.2.

Ejemplo 423

Monofumarato de N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil:

dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto con un tiempo de retención más corto y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapas A y B y Ejemplo 32, etapas C y D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

Ejemplo 424

Monofumarato de N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto con un tiempo de retención más largo y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapas A y B y Ejemplo 32, etapas C y D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

Ejemplo 425

Monoclorhidrato de N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

Usando (7S)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 3-cianobenzoico y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa A, Ejemplo 31, etapa D y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34-2.48 (1H, m), 2.66-2.85 (1H, m), 3.03-3.24 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.56-3.75 (2H, m), 3.94-4.09 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.55-7.72 (3H, m), 7.85-7.97 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.55 (1H,

t, J = 6.0 Hz), 8.78-9.14 (2H, m), 13.04-13.20 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.0.

Ejemplo 426

Monoclorhidrato de 1-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea

Usando (7RS)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2.

Ejemplo 427

Monoclorhidrato de 1-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto con un tiempo de retención más corto y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapas A y B y Ejemplo 3, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1.

Ejemplo 428

Monoclorhidrato de 1-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto

con un tiempo de retención más largo y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapas A y B y Ejemplo 3, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1.

Ejemplo 429

Monoclorhidrato de 1-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-etilurea

Usando (7RS)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.3.

Ejemplo 430

Monoclorhidrato de 1.1-dióxido de N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}tiomorfolin-4-carboxamida

A) 1.1-dióxidotiomorfolin-4-carboxilato de 4-nitrofenilo

Usando 1.1-dióxido de tiomorfolina y por medio de un método similar al del Ejemplo 158, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.11-3.22 (4H, m), 4.07-4.26 (4H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 8.25-8.33 (2H, m).

B) (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-({[(1.1-dióxidotiomorfolin-4-il)carbonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (7S)-7-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 1.1-dióxidotiomorfolin-4-carboxilato de 4-nitrofenilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 158, etapa B, se obtuvo

el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 2.06-2.19 (1H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.88 (2H, s), 2.96 (2H, s), 3.12-3.21 (1H, m), 3.25-3.66 (6H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.28-7.35 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.24-8.34 (1H, m).

C) Monoclorhidrato de 1.1-dióxido de N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}tiomorfolin-4-carboxamida

Usando (7S)-7-(3,4-diclorofenil)-7-({[(1.1-dióxidotiomorfolin-4-il)carbonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (1H, dd, J = 16.1, 8.5 Hz), 2.94-3.42 (9H, m), 3.45-3.61 (3H, m), 3.75-4.09 (3H, m), 5.81 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.24-7.35 (1H, m), 7.47-7.68 (3H, m), 8.27-8.35 (1H, m), 8.83-9.23 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.2.

Ejemplo 431

Monoclorhidrato de N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto con un tiempo de retención más corto y de la misma manera que en el Ejemplo 21, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 432

Monoclorhidrato de N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto con un tiempo de retención más largo y de la misma manera que en el Ejemplo 21, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 433

N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto con un tiempo de retención más corto y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapas A y B, Ejemplo 22, etapa A y Ejemplo 36, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.9.

Ejemplo 434

N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida

El racemato de (7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil:

dióxido de carbono/2-propanol = 65/35). Usando un compuesto con un tiempo de retención más largo y de la misma manera que en el Ejemplo 21, etapas A y B, Ejemplo 22, etapa A y Ejemplo 36, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.1.

Ejemplo 435

Monoclorhidrato de N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N'-metilsulfamida

A partir de (7R)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0.

Ejemplo 436

N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N'-metilsulfamida

A partir de (7S)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0.

Ejemplo 437

N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilsulfamida

A partir de (7S)-7-(hidroximetil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0.

Ejemplo 438

Monoclorhidrato de 3-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-

1,4-oxazepan-7-il]metil}imidazolidin-2,4-diona

A partir de (7R)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 277, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.3.

Ejemplo 439

Monoclorhidrato de 3-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}imidazolidin-2,4-diona

A partir de (7S)-7-(aminometil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 277, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.1.

Ejemplo 440

Monoclorhidrato de [(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)

(6RS,7RS)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (5.28 g) sintetizado en un método similar al del Ejemplo 1, etapas A a H se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 800/200). Usando (6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.46 g, >99.9% ee., tasa de recuperación 93%) con un tiempo de retención más corto y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.2.

Ejemplo 441

Monoclorhidrato de [(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)

Usando (6S*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo con un tiempo de retención más largo obtenido en el Ejemplo 440 y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.2.

Ejemplo 442

Monoclorhidrato de (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepano

Usando (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.3.

Ejemplo 443

Monoclorhidrato de 2-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}-1H-isoindol-1.3(2H)-diona

Usando (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(1.3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1.

Ejemplo 444

Monoclorhidrato de N-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}acetamida

Usando (2RS)-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera

que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 316.9.

Ejemplo 445

Monoclorhidrato de 1-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}urea

Usando (2RS)-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1.

Ejemplo 446

Monoclorhidrato de N-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}sulfamida

Usando (2RS)-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 22, etapas A, B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.9.

Ejemplo 447

Monoclorhidrato de [(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A) (2RS,3SR)-2-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroxibutanoenitrilo

(2RS,3SR)-2-(3,4-Diclorofenil)-3,4-dihidroxibutanoenitrilo (54 g) se obtuvo en forma de un subproducto en el Ejemplo 45, etapa A.

B) (2RS)-(3,4-diclorofenil)[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanonitrilo

A partir de (2RS,3SR)-2-(3,4-diclorofenil)-3,4-

dihidroxibutanoenitrilo (54 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 45, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (29.3 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 4.24-4.41 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 6.8 Hz).

C) (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina

A partir de (2RS)-(3,4-diclorofenil)[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanonitrilo (53 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 45, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.1.

D) (2RS)-N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina

A partir de (2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina y de la misma manera que en el Ejemplo 45, etapa D, se obtuvo el compuesto del título (42 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (3H, s), 1.30 (3H, s), 2.77-2.99 (3H, m), 3.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.62-3.83 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 4.23-4.41 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.16-7.51 (8H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2.

E) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (2RS)-N-bencil-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4SR)-2.2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina (42 g) y de acuerdo con Ejemplo 25, etapas D-I y Ejemplo 26, etapa A, se

obtuvo (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (18.94 g).

(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (8.9 g) se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 90/10) para dar el compuesto del título (4.4 g, >99.9%ee) en forma de un compuesto con un tiempo de retención más corto.

Además, se obtuvo (6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo en forma de un compuesto con un tiempo de retención más largo (4.3 g, >99.9%ee).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.50 (9H, m), 1.65-1.88 (1H, m), 2.83-3.51 (5H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 3.89-4.42 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.1, 4.7 Hz), 7.43 (1H, d).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 275.9.

F) Monoclorhidrato de [(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A partir de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (50 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (34 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2.

Ejemplo 448

Monoclorhidrato de [(6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

A partir de (6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (50

mg) obtenido en el Ejemplo 447, etapa E y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (33 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2.

Ejemplo 449

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepano

A) (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en THF (3 mL) se añadió hidruro de sodio (24 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta solución se añadió yoduro de metilo (85 mg) y la mezcla se agitó durante 2 h. Por otra parte, el hidruro de sodio (24 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la solución de reacción se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (151 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, d, J = 11.7 Hz), 2.89-3.19 (4H, m), 3.21 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.24-3.48 (1H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 3.93-4.25 (3H, m), 7.13-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 17.7, 1.5 Hz).

B) Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepano

A una solución de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (147 mg) en etanol (1.5 mL) se añadió 14.0 N solución de cloruro de hidrógeno-etanol (1.2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se cristalizó en etanol-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (118 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.0.

Ejemplo 450

Monoclorhidrato de ácido {[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético

A) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C, a una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (600 mg) y dímero de acetato de rodio (7 mg) en tolueno (5 mL) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (860 mg) en tolueno (5 mL) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (615 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19-1.34 (3H, m), 1.45 (9H, d, J = 13.6 Hz), 2.79-4.48 (14H, m), 7.10-7.24 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 4.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 16.7 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 362.0.

B) ácido {[(6SR,7RS)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético

Solución acuosa 2n M de hidróxido de sodio (0.32 mL)

se añadió gota a gota a una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en etanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa obtenida se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título.

C) Monoclorhidrato de ácido {[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético

A partir de ácido {[(6SR,7RS)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (11 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 334.3

Ejemplo 451

Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapa B, Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (18 mg).

MS(ESI+): $[M+H]^+$ 410.0.

Ejemplo 452

Monoclorhidrato de 3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-

(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapa B, Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (27 mg).

MS(ESI+): $[M+H]^+$ 410.2.

Ejemplo 453

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida

Usando (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo 447, etapa E, una operación similar a la del Ejemplo 5, etapa A y Ejemplo 6 se realizó para dar el compuesto del título (110 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

Ejemplo 454

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxiacetamida

A) (6R,7S)-7-(azidometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (950 mg) en THF (5 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (1.1 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.39 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida.

A una solución del residuo en DMF (4 mL) se añadieron yoduro de sodio (1.1 g) y azida sódica (490 mg) y

la mezcla se agitó a 120°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (394 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, d, J = 10.2 Hz), 2.70 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.92-3.47 (4H, m), 3.52-3.93 (2H, m), 3.94-4.38 (3H, m), 7.18 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.31-7.52 (2H, m).

B) (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7S)-7-(azidometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (390 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

C) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 38, etapa E, se obtuvo el compuesto del título (280 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.52 (9H, m), 2.46-2.86 (1H, m), 2.95-3.31 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.46-4.32 (8H, m), 6.51-6.81 (1H, m), 7.07-7.20 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.55 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 346.9.

D) Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxiacetamida

A partir de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (24 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.3.

Ejemplo 455

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxi-N-metilacetamida

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metoxiacetil)(metil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Hidruro de sodio (60% en aceite, 16 mg) se añadió a una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (180 mg) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Yoduro de metilo (57 mg) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (170 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.3.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxi-N-metilacetamida

A partir de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metoxiacetil)(metil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (170 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (19 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.3.

Ejemplo 456

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-hidroxi-2-metilpropanamida

A) (6SR,7RS)-7-({[2-(acetiloxi)-2-metilpropanoil]amino}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6SR,7RS)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 454, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (365 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.50 (9H, m), 1.57-1.61 (6H, m), 2.07 (3H, s), 2.35-2.70 (1H, m), 2.95-4.31 (9H, m), 6.19 (1H, brs), 7.09-7.21 (1H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 15.9 Hz).

B) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(2-hidroxi-2-metilpropanoil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0.3 mL) se añadió gota a gota a una solución de (6SR,7RS)-7-({[2-(acetiloxi)-2-metilpropanoil]amino}metil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en etanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción

y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (130 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.51 (15H, m), 1.99-2.26 (1H, m), 2.45-2.80 (1H, m), 2.90-4.30 (9H, m), 6.71-6.96 (1H, m), 7.18 (1H, m, J = 8.3 Hz), 7.33-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 14.7 Hz).

C) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-hidroxi-2-metilpropanamida

A partir de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(2-hidroxi-2-metilpropanoil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (130 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (70 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

Ejemplo 457

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

Usando (6RS,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y ácido 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acético y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 449, etapa B , se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2.

Ejemplo 458

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}benzamida

Usando (6RS,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.3.

Ejemplo 459

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilbenzamida

Usando (6RS,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 449, etapas A y B, se obtuvo el compuesto del título (92 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 393.1.

Ejemplo 460

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridin-2-carboxamida

Usando (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 39, etapa A y Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0.

Ejemplo 461

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilpiridin-2-carboxamida

Usando (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 449, etapas A y B, se

obtuvo el compuesto del título (59 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 394.1.

Ejemplo 462

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-etilurea

Usando (6RS,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapa D y Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (98 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.0.

Ejemplo 463

Monoclorhidrato de 3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1,1-dimetilurea

Usando (6RS,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa C y Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (83 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.1.

Ejemplo 464

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(2-hidroxietil)urea

Usando (6RS,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapa D, Ejemplo 14, etapa E y Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (79 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.3.

Ejemplo 465

Monoclorhidrato de 3-{[(6R,7S)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1-(2-hidroxietil)-1-metilurea

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) y trietilamina (0.149 mL) en THF (4.0 mL) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (129 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (99 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44-1.48 (9H, m), 2.53-2.94 (1H, m), 2.94-3.54 (4H, m), 3.54-3.92 (2H, m), 3.93-4.33 (3H, m), 5.17-5.45 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.34-7.56 (2H, m), 8.24 (2H, d, J = 9.0 Hz).

B) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (94 mg) en THF (2.0 mL) se añadieron éster sarcosinmetílico clorhidrato (36 mg) y carbonato de potasio (72 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (79 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.46 (9H, m), 2.47-2.72 (1H, m), 2.81-3.01 (3H, m), 2.99-3.69 (5H, m), 3.72 (3H, s), 3.75-4.24 (6H, m), 4.65-4.86 (1H, m), 7.07-7.22 (1H, m), 7.30-7.54 (2H, m).

C) Monoclorhidrato de 3-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1-(2-hidroxietil)-1-metilurea

Usando (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa E y Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (35 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.1.

Ejemplo 466

Monoclorhidrato de 1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(2-metoxietil)urea

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 465, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título (81 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.3.

Ejemplo 467

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida

Usando (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo 447, etapa E, se realizaron sucesivamente operaciones similares a las del Ejemplo 5, etapa A, Ejemplo 6, etapas A y B y Ejemplo 8 para dar el compuesto del título (139 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 468

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}propan-2-sulfonamida

Usando (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título (29 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.2.

Ejemplo 469

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxietansulfonamida

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(etenilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Cloruro de 2-Cloroetansulfonilo (390 mg) se añadió gota a gota a una solución de (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (600 mg) y trietilamina (0.67 mL) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de silice para dar el compuesto del titulo (235 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, d, J = 17.0 Hz), 2.43-3.46 (5H, m), 3.47-4.28 (5H, m), 4.51 (1H, dd, J = 9.5, 2.7 Hz), 5.88 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.17 (1H, m, J = 16.3 Hz), 6.33-6.56 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.31-7.52 (2H, m).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 463.0.

B) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({[(2-metoxietil)sulfonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Una solución al 28% (5 mL) de metóxido de sodio en metanol se añadió gota a gota a una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(etenilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (235 mg) en metanol (1 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (215 mg).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 495.1.

C) Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxietansulfonamida

A partir de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({[(2-metoxietil)sulfonil]amino}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato

de ter-butilo (215 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (160 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1.

Ejemplo 470

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1,1-difluorometansulfonamida

Usando (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título (102 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.0.

Ejemplo 471

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil)-2,2,2-trifluoroetansulfonamida

Usando (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título (103 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.3.

Ejemplo 472

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilmetansulfonamida

A) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.0

g) en THF (10 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (1.1 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.41 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.2 g).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 258.1.

A una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.2 g) en acetona (10 mL) se añadió yoduro de sodio (4.0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en etanol (10 mL) se añadió gota a gota una solución al 33% (10 mL) de metilamina en metanol y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (160 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.0.

B) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[metil(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(150 mg) en THF (5 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (0.070 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.036 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (133 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, d, J = 13.6 Hz), 2.50-2.71 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.86 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.90-3.49 (4H, m), 3.54-3.80 (1H, m), 3.83-4.31 (4H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.1, 3.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 12.1 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 367.0.

C) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilmetansulfonamida

A partir de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[metil(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (130 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (83 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.3.

Ejemplo 473

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-(4-metoxibencil)metansulfonamida

A) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(4-metoxibencil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(iodometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.4 g) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de potasio (1.2 g) y 4-metoxibencilamina (0.79 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (650 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, d, J = 13.6 Hz), 2.15-2.51 (2H, m), 2.86-4.24 (14H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.04-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.0, 4.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 16.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 495.3.

B) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(4-metoxibencil)(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(4-metoxibencil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (650 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 472, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (570 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, d, J = 17.3 Hz), 2.56-3.71 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.85-4.60 (6H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.39 (1H, m).

C) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-(4-metoxibencil)metansulfonamida

A partir de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(4-

534

metoxibencil)(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (250 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (170 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 473.2.

Ejemplo 474

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}bencensulfonamida

A) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(fenilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Cloruro de bencensulfonilo (130 mg) se añadió gota a gota a una solución de (6SR,7RS)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (280 mg) y trietilamina (0.14 mL) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (195 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.52 (9H, m), 2.32-4.78 (10H, m), 6.98-7.16 (1H, m), 7.28-7.41 (3H, m), 7.40-7.64 (3H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.9 Hz).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 513.1.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}bencensulfonamida

Usando (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-

{[(fenilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (195 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (100 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415.1.

Ejemplo 475

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}furan-2-sulfonamida

Usando (6R,7S)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título (94 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.2.

Ejemplo 476

Monoclorhidrato de 1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-N-(1-metiletil)metansulfonamida

A) (6R,7S)-7-[(acetilsulfanil)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.15 g) en THF (45 mL) se añadieron trietilamina (2.39 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.98 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo (244 mg) se disolvió en acetonitrilo (5 mL), carbonato de cesio (184 mg) y ácido tioacético (0.04 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (45 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.41-2.77 (2H, m), 2.91-3.83 (5H, m), 3.86-4.27 (3H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.30-7.54 (2H, m).

B) (6R,7S)-7-[(clorosulfonil)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-7-[(acetilsulfanil)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (115 mg) en acetonitrilo (1.1 mL) se añadieron ácido clorhídrico 1 N (0.13 mL) y N-clorosuccinimida (141 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución de reacción se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (96 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24-1.35 (1H, m), 1.48-1.50 (9H, m), 2.87-3.88 (5H, m), 4.00-4.58 (4H, m), 7.14-7.25 (1H, m), 7.29-7.67 (2H, m).

C) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(1-metiletil)sulfamoil]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-7-[(clorosulfonil)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(95 mg) en acetato de etilo (2.0 mL) se añadieron trietilamina (0.06 mL) e isopropilamina (0.03 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (33 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.43-1.49 (9H, m), 2.53-3.12 (2H, m), 3.11-3.64 (3H, m), 3.63-4.39 (7H, m), 7.16 (1H, td, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.34-7.54 (2H, m).

D) Monoclorhidrato de 1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-N-(1-metiletil)metansulfonamida

Usando (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(1-metiletil)sulfamoil]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título (23 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.2.

Ejemplo 477

Diclorhidrato de N-(1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

A) (6SR,7RS)-7-{[4-(acetilamino)piperidin-1-il]metil}-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-

(iodometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de potasio (260 mg) y 4-acetamidopiperidina (130 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (190 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 500.3.

B) Diclorhidrato de N-(1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

Usando (6SR,7RS)-7-{[4-(acetilamino)piperidin-1-il]metil}-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (190 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (117 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.2.

Ejemplo 478

Diclorhidrato de 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxilato de etilo

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(iodometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de potasio (170 mg), yoduro de sodio (190 mg) y metil piperidin-4-carboxilato (88 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (110 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 501.3.

B) ácido 1-{[(6R,7S)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxílico

Solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0.2 mL) se añadió gota a gota a una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (110 mg) en etanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa obtenida se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (70 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 487.3.

C) diclorhidrato de 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxilato de etilo

Usando ácido 1-{[(6R,7S)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxílico (70 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título (32 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415.2.

Ejemplo 479

Diclorhidrato de ácido 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxílico

Usando ácido 1-{[(6R,7S)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxílico (180 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (117 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 387.2.

Ejemplo 480

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepano

A) (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

1) A una solución de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.2 g) en THF (24 mL) se añadieron trietilamina (1.33 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.49 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida.

2) A una solución de 4-metilpirazol (0.10 mL) en DMF (4.0 mL) se añadió hidruro de sodio (62 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta solución de reacción se añadió una solución del residuo (468 mg) obtenido en el punto 1) antes mencionado en DMF (2 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (158 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42-1.45 (9H, m), 2.04 (3H, s), 2.89-4.07 (8H, m), 4.08-4.26 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.35-7.55 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 10, etapa H, se obtuvo el compuesto del titulo (125 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1.

Ejemplo 481

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridazin-3(2H)-ona

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(iodometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (335 mg) en DMF (7.0 mL) se añadieron 3(2H)-piridazinona (79 mg) y carbonato de potasio (143 mg) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.49 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, s), 3.03-3.59 (4H, m), 3.62-4.37 (6H, m), 6.90 (1H, dd, J = 9.4, 1.9 Hz), 7.04-7.23 (1H, m), 7.28-7.47 (2H, m), 7.46-7.63 (1H, m), 7.61-7.85 (1H, m).

B) Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridazin-3(2H)-ona

Usando (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (43 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2.

Ejemplo 482

Monoclorhidrato de 3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

A) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[({[2-(metoxicarbonil)fenil]carbamoil}amino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Trifosgeno (95 mg) se añadió a una solución de m2-aminobenzoato de etilo (120 mg) y trietilamina (0.17 mL) en tolueno (5 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron (6SR,7RS)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) y trietilamina (0.17 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de silice para dar el compuesto del título (190 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35-1.49 (9H, m), 2.53-2.88 (1H, m), 3.00-4.31 (11H, m), 4.88 (1H, m, J = 17.7 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.12-7.24 (2H, m), 7.38 (1H, m, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.43-7.57 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 8.46 (1H, t, J = 8.7 Hz), 10.30 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 552.3.

B) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Una solución al 28% (0.2 mL) de metóxido de sodio en metanol se añadió gota a gota a una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[({[2-(metoxicarbonil)fenil]carbamoil}amino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (190 mg) en metanol (5 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (135 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.50 (9H, m), 2.96-3.69 (5H, m), 3.74-4.31 (5H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17-7.24 (1H, m), 7.30-7.77 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.32-8.81 (1H, m).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 518.2.

C) Monoclorhidrato de 3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

Usando (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (135 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (99 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.1.

Ejemplo 483

Monoclorhidrato de [(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]acetonitrilo

A) (6RS,7RS)-7-(cianometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.0 g) en THF (40 mL) se añadieron trietilamina (2.22 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.82 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido (1.6 g) en DMF (9.0 mL) se añadió cianuro de sodio (345 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 días. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (331 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, d, J = 10.5 Hz), 2.00-2.42 (2H, m), 2.89-3.51 (3H, m), 3.55-3.84 (1H, m), 3.88-4.34 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.33-7.55 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de [(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]acetonitrilo

Usando (6RS,7RS)-7-(cianometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (62 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285.2.

Ejemplo 484

Monoclorhidrato de N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}acetamida

A) (6RS,7RS)-7-(2-aminoetil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de cloruro de aluminio (190 mg) en THF (4.0 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (203 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 40 min. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de (6RS,7RS)-7-(cianometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (550 mg) obtenido en el Ejemplo 483, etapa A en THF (4.0 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h bajo una atmósfera de argón. A la solución de reacción se añadió solución acuosa de sulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 1 h y se filtró a través de celite. El solvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (404 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02-1.37 (4H, m), 1.43-1.47 (9H, m), 2.55-2.86 (2H, m), 2.90-3.36 (3H, m), 3.43-3.81 (2H, m), 3.90-4.26 (3H, m), 7.09-7.23 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 4.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 17.0 Hz).

B) (6RS,7RS)-7-[2-(acetilamino)etil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-7-(2-aminoetil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (125 mg) en THF (2.5 mL) se añadieron trietilamina (0.134 mL) y cloruro de acetilo (0.046 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (121 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43-1.48 (9H, m), 1.92 (3H, s), 2.94-3.74 (8H, m), 3.93-4.22 (4H, m), 5.45-5.66 (1H, m), 7.10-7.21 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 2.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 14.3 Hz).

C) Monoclorhidrato de N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}acetamida

Usando (6RS,7RS)-7-[2-(acetilamino)etil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (79 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 485

Monoclorhidrato de N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}-2-metoxiacetamida

A) (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{2-[(metoxiacetil)amino]etil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-7-(2-aminoetil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (140 mg) obtenido en el Ejemplo 484, etapa A en THF (3.0 mL) se añadieron trietilamina (0.150 mL) y cloruro de metoxiacetilo (0.066 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (157 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.39 (1H, m), 1.43-1.48 (9H, m), 2.93-3.35 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.73 (3H, m), 3.84 (2H, s), 3.92-4.04 (1H, m), 4.04-4.26 (3H, m), 6.63 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.05-7.24 (1H, m), 7.28-7.55 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}-2-metoxiacetamida

Usando (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{2-[(metoxiacetil)amino]etil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (79 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

Ejemplo 486

Monoclorhidrato de N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}metansulfonamida

A) (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7RS)-7-(2-aminoetil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (135 mg) obtenido en el Ejemplo 484, etapa A en THF (3.0 mL) se añadieron trietilamina (0.145 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.054 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (157 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27-1.39 (1H, m), 1.42-1.48 (9H, m), 2.90 (3H, s), 2.99-3.38 (5H, m), 3.51-3.87 (2H, m), 3.89-4.05 (1H, m), 4.06-4.35 (3H, m), 4.47 (1H, brs), 7.16 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.28-7.59 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}metansulfonamida

Usando (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 449, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (110 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1.

Ejemplo 487

Monoclorhidrato de [(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

Usando (6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-

(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

Ejemplo 488

Monoclorhidrato de [(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

Ejemplo 489

Monoclorhidrato de (1R)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

De la misma manera que en el Ejemplo 45, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0.

Ejemplo 490

Monoclorhidrato de (1S)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

De la misma manera que en el Ejemplo 46, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1.

Ejemplo 491

Monoclorhidrato de 2-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propan-1,2,3-triol

A) ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-carboxílico

A una solución mixta de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de

ter-butilo (3.0 g) y peryodato de sodio (3.41 g) en acetonitrilo (16 mL)/acetato de etilo (16 mL)/agua (24 mL) se añadió cloruro de rutenio (III) (17 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (311 mg) as un polvo amorfo incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26-1.56 (9H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.40-4.02 (5H, m), 4.06-4.24 (1H, m), 4.32 (1H, brs), 4.61-6.80 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4.7-dicarboxilato de 4-ter-butil 7-metilo

A una solución de ácido (6R,7R)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-carboxílico (3.11 g) en DMF (10 mL) se añadieron carbonato de potasio (1.32 g) y yoduro de metilo (0.748 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo purga de nitrógeno, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (2.86 g) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.54 (9H, m), 3.36 (1H, ddd, J = 9.6, 7.9, 4.2 Hz), 3.41-4.04 (8H, m), 4.07-4.41 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz).

C) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(3-hidroxipent-

1,4-dien-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4.7-dicarboxilato de 4-ter-butil 7-metilo (2.86 g) en THF (30 mL) se añadió solución 1.0 M de bromuro de vinilmagnesio/THF (15.6 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min bajo purga de nitrógeno, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (2.31 g) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02-1.49 (9H, m), 2.31 (1H, s), 3.11 (1H, brs), 3.26-3.33 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.66-3.91 (3H, m), 4.11-4.35 (2H, m), 5.02-5.18 (2H, m), 5.23-5.38 (2H, m), 5.68 (1H, dd, J = 16.8, 10.8 Hz), 5.77-5.97 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz).

D) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(1,2,3-trihidroxipropan-2-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

En una solución de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(3-hidroxipent-1,4-dien-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.31 g) en metanol (50 mL) se introdujo un gas ozono (de un aparato productor de ozono) a -78°C con agitación. Una vez que la solución se tornó azul pálido, se detuvo la introducción y un gas nitrógeno se introdujo en su lugar hasta que el color azul pálido desapareciera. Tetrahidroborato de sodio (612 mg) se añadió a -78°C y la mezcla se calentó con agitación hasta temperatura ambiente y

se agitó durante 10 min. Se añadió agua para neutralizar la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (10% - 100%)) para dar el compuesto del título (800 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.57 (9H, m), 1.63 (1H, s), 1.94-2.11 (2H, m), 2.37 (1H, brs), 2.94 (1H, s), 3.20 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.32-3.66 (5H, m), 3.67-3.88 (2H, m), 3.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.00-4.40 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.34-7.44 (1H, m).

E) Monoclorhidrato de 2-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propan-1,2,3-triol

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(1,2,3-trihidroxipropan-2-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (800 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 45, etapa N, se obtuvo el compuesto del título (581 mg) se obtuvo en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.67 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.90-3.57 (6H, m), 3.59-4.21 (7H, m), 4.29 (1H, ddd, J = 13.5, 6.5, 3.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.02-9.49 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 336.0.

Ejemplo 492

Monoclorhidrato de 2-[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propan-1,2,3-triol

Usando (6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por

medio de un método similar al del Ejemplo 491, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.67 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.89-3.75 (8H, m), 3.79-4.77 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.11-9.53 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 335.9.

Ejemplo 493

Monoclorhidrato de (1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-2-(metilsulfonil)etanol

A) (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y por medio de un método similar al del Ejemplo 45, etapas K y L, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.56 (9H, m), 2.88 (1H, brs), 3.20-4.30 (7H, m), 4.87-5.23 (2H, m), 5.50-5.70 (1H, m), 6.91-7.07 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) una mezcla de (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2RS)-oxiran-2-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y

(6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2RS)-oxiran-2-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (510 mg) en acetato de etilo (10 mL) se añadió mCPBA (439 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 5 h, más mCPBA (300 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (mixture) (420 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.61 (9H, m), 2.19-2.47 (1H, m), 2.47-2.94 (2H, m), 2.94-3.24 (1H, m), 3.24-4.01 (6H, m), 4.01-4.32 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.30-7.47 (2H, m).

C) (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1RS)-1-hidroxi-2-(metilsulfanil)etil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de una mezcla (420 mg) de (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2RS)-oxiran-2-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2RS)-oxiran-2-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo en DMF (2 mL) se añadió tiometóxido de sodio (114 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (130 mg) en una fracción menos polar en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.61

(1H, d, J = 4.5 Hz), 1.93 (3H, s), 2.32 (1H, brs), 2.52-2.69 (2H, m), 3.13-4.03 (7H, m), 4.06-4.31 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

Además, (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1RS)-1-hidroxi-2-(metilsulfanil)etil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (160 mg) se obtuvo por la cromatografía en columna de gel de sílice antes mencionada como un componente muy polar.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19-1.61 (9H, m), 1.67 (1H, brs), 1.80-2.03 (3H, m), 2.36-2.73 (3H, m), 3.07 (1H, brs), 3.23-3.97 (6H, m), 4.13-4.33 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

D) (6*SR*,7*SR*)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1RS)-1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1RS)-1-hidroxi-2-(metilsulfanil)etil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (130 mg) en acetato de etilo (5 mL) se añadió mCPBA (184 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo (0% - 50%)) para dar el compuesto del título (120 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.63 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.76 (1H, brs), 2.87-3.08 (4H, m),

3.22-4.04 (8H, m), 4.15-4.36 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz).

E) Monoclorhidrato de (1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-2-(metilsulfonil)etanol

Usando (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1RS)-1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (120 mg) y por medio de un método similar al del Ejemplo 45, etapa N, se obtuvo el compuesto del título (77 mg) se obtuvo en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.95 (3H, s), 2.99-3.49 (5H, m), 3.52-3.85 (4H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.29 (1H, ddd, J = 13.8, 7.3, 3.4 Hz), 5.71 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62-7.74 (2H, m), 9.12 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.9.

Ejemplo 494

Monoclorhidrato de (1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-2-(metilsulfonil)etanol

Usando (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1RS)-1-hidroxi-2-(metilsulfanil)etil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (160 mg) obtenido en el Ejemplo 493, etapa C y por medio de un método similar al del Ejemplo 493, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título (68 mg) se obtuvo en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.92 (3H, s), 3.07-3.39 (5H, m), 3.50-3.73 (2H, m), 3.87 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 3.96-4.24 (2H, m), 4.35 (1H, brs), 5.48 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.05 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.9.

Ejemplo 495

Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol

A) (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (600 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 450, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (570 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 362.0.

B) (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-hidroxietoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Hidruro de litio y aluminio (90 mg) se añadió a una solución de cloruro de aluminio (90 mg) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Una solución de (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) en THF (5 mL) se añadió gota a gota to la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Sulfato de sodio 10 hidratado se añadió a la reacción mixture, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sal resultante se filtró. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (200 mg).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 320.0.

C) Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol

Usando (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-hidroxietoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(200 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del titulo (142 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.0.

Ejemplo 496

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol

De la misma manera que en el Ejemplo 495, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.1.

Ejemplo 497

Monoclorhidrato de N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etil)acetamida

A) (6R,7R)-7-[(2-azidoetoxi)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-hidroxietoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (440 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 454, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (450 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.50 (9H, m), 2.89-3.17 (1H, m), 3.21-4.02 (12H, m), 4.12-4.40 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 345.1.

B) (6R,7R)-7-[(2-aminoetoxi)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6R,7R)-7-[(2-azidoetoxi)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (220 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

C) (6R,7R)-7-{[2-(acetilamino)etoxi]metil}-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6R,7R)-7-[(2-aminoetoxi)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa C, se obtuvo el compuesto del titulo (200 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.53 (9H, m), 1.98 (3H, s), 2.86-4.31 (14H, m), 5.95 (1H, brs), 6.97-7.09 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 361.3.

D) Monoclorhidrato de N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etil)acetamida

Usando (6R,7R)-7-{[2-(acetilamino)etoxi]metil}-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (89 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

Ejemplo 498

Monoclorhidrato de N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etil)metansulfonamida

A) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({2-[(metilsulfonil)amino]etoxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6R,7R)-7-[(2-aminoetoxi)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (210 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.55 (9H, m), 2.89-3.01 (4H, m), 3.16-4.00 (12H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 397.3.

B) Monoclorhidrato de N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etil)metansulfonamida

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-({2-[(metilsulfonil)amino]etoxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (210 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (155 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1.

Ejemplo 499

Monoclorhidrato de ácido {[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético

A) ácido {[(6SR,7SR)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético

A partir de (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (150 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 450, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

B) Monoclorhidrato de ácido {[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético

A partir de ácido {[(6SR,7SR)-4-(ter-butoxicarbonil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (41 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 332.2.

Ejemplo 500

Monoclorhidrato de {[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acetato de etilo

A partir de (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-

butilo (100 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (48 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.0.

Ejemplo 501

Monoclorhidrato de [(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil metansulfonato

A partir de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa I, se obtuvo el compuesto del título (49 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2.

Ejemplo 502

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo

Usando (6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 451, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.0.

Ejemplo 503

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 451, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3.

Ejemplo 504

Monoclorhidrato de 3-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 452, se obtuvo el compuesto del título (33 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3.

Ejemplo 505

Monoclorhidrato de (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano

Usando (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del titulo (132 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.9.

Ejemplo 506

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida

A) (6SR,7SR)-7-[(acetilamino)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6SR,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (180 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.52 (9H, m), 1.96 (3H, s), 2.57-4.00 (9H, m), 4.16 (1H, brs), 5.77 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

B) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida

Usando (6SR,7SR)-7-[(acetilamino)metil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (180 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

Ejemplo 507

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-hidroxiacetamida

A) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(hidroxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (170 mg) y trietilamina (0.126 mL) en THF (4.0 mL) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (93 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en metanol (4.0 mL) se añadió carbonato de potasio (273 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (183 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 433.1.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-hidroxiacetamida

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(hidroxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 10, etapa H, se obtuvo el compuesto del título (114 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.4.

Ejemplo 508

Monoclorhidrato de N-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxiacetamida

A) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (140 mg) y trietilamina (0.156 mL) en THF (3.0 mL) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (81 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (168 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.55 (9H, m), 2.83 (1H, brs), 2.99 (1H, brs), 3.21-3.39 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.43-3.81 (5H, m), 3.84 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 6.78 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

B) Monoclorhidrato de N-{[(6R,7R)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxiacetamida

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(metoxiacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 10, etapa H, se obtuvo el compuesto del título (90 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.3.

Ejemplo 509

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

A) (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(1H-1,2,4-triazol-1-ilacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en DMF (5 mL) se añadieron WSC (100 mg), HOBt (90 mg), trietilamina (0.10 mL) y ácido 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (74 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (190 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.68 (9H, m), 2.50-3.98 (10H, m), 4.82 (2H, s), 6.55 (1H, brs), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (1H, s), 8.16 (1H, s), ^{1}H no detectado.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

Usando (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{[(1H-1,2,4-triazol-1-ilacetil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (190 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.9.

Ejemplo 510

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}benzamida

A partir de (6SR,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (150 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.1.

Ejemplo 511

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida

A partir de (6SR,7SR)-7-(aminometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 498, se obtuvo el compuesto del título (48 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 512

Diclorhidrato de N-(1-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 477, se obtuvo el compuesto del título (160 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.3.

Ejemplo 513

Monoclorhidrato de (6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepano

De la misma manera que en el Ejemplo 480, se obtuvo el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.0.

Ejemplo 514

Monoclorhidrato de 1-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(iodometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (370 mg) en DMF (8.0 mL) se añadieron 2(1H)-piridinona (87 mg) y carbonato de potasio (158 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0.1 N y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (44 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.47 (9H, m), 2.86 (1H, brs), 3.02-4.07 (7H, m), 4.14-4.37 (2H, m), 6.10 (1H, td, J = 6.8, 1.1 Hz), 6.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.27-7.52 (4H, m).

B) Monoclorhidrato de 1-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridin-2(1H)-ona

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-

oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 515

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridazin-3(2H)-ona

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(iodometil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 481, se obtuvo el compuesto del titulo (46 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2.

Ejemplo 516

Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]acetonitrilo

A) (6SR,7RS)-7-(cianometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (900 mg) en THF (5 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (1.0 mL) y cloruro de metansulfonilo (0.37 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida.

A una solución del residuo en DMF (4 mL) se añadió cianuro de sodio (230 mg) y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (640 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35-1.51 (9H, m, J = 5.3 Hz), 2.14-2.70 (3H, m), 2.82-3.08 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.17-4.31 (1H, m, J = 17.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz).

B) Monoclorhidrato de [(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]acetonitrilo

Usando (6SR,7RS)-7-(cianometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (100 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (50 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 284.9.

Ejemplo 517

Monoclorhidrato de N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}acetamida

A) (6R,7S)-7-(2-aminoetil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6R,7S)-7-(cianometil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 495, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.3.

B) (6R,7S)-7-[2-(acetilamino)etil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6R,7S)-7-(2-aminoetil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (600 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa C, se

obtuvo el compuesto del título (450 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.54 (11H, m), 1.93 (3H, s), 2.80 (1H, brs), 2.99-4.42 (9H, m), 5.61-6.04 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz).

C) Monoclorhidrato de N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}acetamida

Usando (6R,7S)-7-[2-(acetilamino)etil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (99 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 518

Monoclorhidrato de N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}metansulfonamida

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6R,7S)-7-(2-aminoetil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.51 (11H, m), 2.80 (1H, brs), 2.90 (3H, s), 3.04-3.56 (4H, m), 3.62-4.33 (5H, m), 4.62 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

B) Monoclorhidrato de N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}metansulfonamida

Usando (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de

ter-butilo (300 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (205 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1.

Ejemplo 519

Monoclorhidrato de N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propil}acetamida

A) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de trietilfosfonoacetato (440 mg) en acetonitrilo (5 mL) se añadió gota a gota diazabicicloundeceno (0.25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro de litio (80 mg) y (6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (610 mg) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (630 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.33-1.49 (9H, m), 2.71-4.46 (10H, m), 5.96 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 15.7, 4.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 344.0.

B) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (630 mg) en etanol (5 mL) se añadió 3% Pt/carbono sulfurado (100 mg) y la mezcla se agitó bajo una

atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de silice para dar el compuesto del título (450 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.33-1.52 (9H, m), 2.23-2.52 (2H, m), 2.78 (1H, brs), 3.11-3.97 (7H, m), 4.00-4.37 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 346.0.

C) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(3-hidroxipropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(3-etoxi-3-oxopropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (450 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 495, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo (290 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.50 (9H, m), 1.48-1.87 (4H, m), 2.81 (1H, brs), 3.07-4.42 (10H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz).

D) (6SR,7RS)-7-(3-azidopropil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(3-hidroxipropil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (290 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 454, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11-1.51 (12H, m), 1.67-1.95 (1H, m), 2.57-4.38 (10H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz).

E) (6SR,7RS)-7-(3-aminopropil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6SR,7RS)-7-(3-azidopropil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa I, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 403.3.

F) (6SR,7RS)-7-[3-(acetilamino)propil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6SR,7RS)-7-(3-aminopropil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (120 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13-1.59 (13H, m), 1.92 (3H, s), 2.42-4.32 (10H, m), 5.45 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 345.2.

G) Monoclorhidrato de N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propil}acetamida

Usando (6S,7R)-7-[3-(acetilamino)propil]-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (120 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (96 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2.

Ejemplo 520

Monoclorhidrato de N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propil}metansulfonamida

A) (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A partir de (6SR,7RS)-7-(3-aminopropil)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de

la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (60 mg).

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 479.1.

B) Monoclorhidrato de N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propil}metansulfonamida

Usando (6SR,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (60 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (15 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.2.

Ejemplo 521

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,1-difluorometansulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 100, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1.

Ejemplo 522

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}propan-2-sulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 100, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1.

Ejemplo 523

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 101, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.1.

Ejemplo 524

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (tiempo de retención corto)

(6RS,7SR)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (390 mg) se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/2-propanol = 90/10) para dar (6R*,7S*)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (113 mg, >99.9%ee) con un tiempo de retención más corto. Además, (6R*,7S*)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (130 mg, >99.9%ee) con un tiempo de retención más largo. Usando (6R*,7S*)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) y de la misma manera que en el Ejemplo 236, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 525

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (tiempo de retención largo)

Usando (6R*,7S*)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 524 y de la misma manera que en el Ejemplo 236, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

Ejemplo 526

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y mediante un método similar al del Ejemplo 31, etapas C y E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.99-3.29 (5H, m), 3.63-3.87 (5H, m), 3.90-4.06 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.26 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.52-7.60 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz), 8.62-9.34 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.3.

Ejemplo 527

Monoclorhidrato de 2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-carboxilato de metilo

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y mediante un método similar al del Ejemplo 31, etapas C y E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81-2.97 (1H, m), 3.16-3.53 (3H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 3.80-3.93 (4H, m), 3.99 (1H, dd, J = 11.3, 6.0 Hz), 4.07-4.18 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.6, 1.5

Hz), 7.59 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 9.20-9.65 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.3.

Ejemplo 528

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 524, se obtuvo el compuesto del título (127 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.3.

Ejemplo 529

Monoclorhidrato de (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepano

Usando (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 208, se obtuvo el compuesto del título (34 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 391.1.

Ejemplo 530

Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxilato de metilo

Usando (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 524, se obtuvo el compuesto del título (127 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 531

Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxílico

Usando (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(metoxicarbonil)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 58, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título (119 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.3.

Ejemplo 532

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-ciano-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (260 mg) en DMF (2.9 mL) se añadió hidruro de sodio (94.0 mg, 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, cianato de fenilo (210 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (147 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 1.71-2.03

(2H, m), 2.35-2.54 (1H, m), 2.70-3.83 (11H, m), 4.04-4.27 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.36-7.47 (1H, m).

B) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-ciano-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 426.1.

Ejemplo 533

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.2.

Ejemplo 534

Monoclorhidrato de 3-cloro-1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2(1H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 3-cloropiridin-2(1H)-ona y mediante un método similar al del Ejemplo 31, etapas C y E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.07-3.30 (5H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 3.93-4.06 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.20 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.82-9.80 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.0.

Ejemplo 535

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo (200 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 31, etapa B, Ejemplo 44, etapa A y Ejemplo 33, etapas D y E, se obtuvo el compuesto del título (5 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1.

Ejemplo 536

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 100, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1

Ejemplo 537

Monoclorhidrato de N-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilmetansulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 100, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1

Ejemplo 538

Monoclorhidrato de (6RS,7RS)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-6-ol

Usando (3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1.5-dioxa-8-azaespiro[2.6]nonan-8-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapas B, C y D, se obtuvo el compuesto del título (34 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

Ejemplo 539

Monoclorhidrato de 3-[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapas A y B, Ejemplo 217, etapas A y B, Ejemplo 43, etapa A y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 314.0.

Ejemplo 540

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

De la misma manera que en el Ejemplo 43, etapas A y C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.2.

Ejemplo 541

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-oxopropanamida

Usando (6R,7S)-6-amino-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.0.

Ejemplo 542

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxopropanamida

Usando (6R,7R)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 39, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.2.

Ejemplo 543

Monoclorhidrato de N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N-metilacetamida

Usando (6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}amino)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 99, etapa A, Ejemplo 36, etapas D y E y Ejemplo 39, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.2.

Ejemplo 544

Monoclorhidrato de 2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}-N-metilpiridin-3-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 56, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.1.

Ejemplo 545

Monoclorhidrato de 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 532, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.1.

Ejemplo 546

Monoclorhidrato de 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg) en DMF (3 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 31 mg) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota yoduro de metilo (190 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (180 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 472.2.

B) Monoclorhidrato de 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona

Usando (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (180 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.1.

Ejemplo 547

Monoclorhidrato de 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 532, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 442.1.

Ejemplo 548

Monoclorhidrato de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol

A) (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (11 g) se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/2-propanol = 70/30) para dar el compuesto del título (5.18 g, >99.9%ee) en forma de un compuesto con un tiempo de retención más corto.

Además, (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (5.07 g, >99.9%ee) se obtuvo en forma de un compuesto que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 3.00-3.33 (1H, m), 3.36-4.42 (8H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28-7.45 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 246.1.

Ejemplo 549

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-metilpropoxi)acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.1.

Ejemplo 550

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona

A) (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(hidrazinocarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(metoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (155.7 mg) en etanol (1.5 mL) se añadió hidrazina monohidratada (79 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y la mezcla se dividió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (138 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, brs), 2.75-2.95 (1H, m), 3.07-3.30 (2H, m), 3.56-4.28 (9H, m), 6.31-6.48 (1H, m), 7.05-7.24 (2H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 8.14-8.27 (1H, m), 8.38-8.50 (1H, m), 10.51 (1H, brs).

B) Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(hidrazinocarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y mediante un método similar al del Ejemplo 383, etapas B y C, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.07-3.29 (5H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 3.95-4.07 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.34 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 8.76-9.16 (1H, m), 9.28-9.66 (1H, m), 12.38-12.59 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1.

Ejemplo 551

Monoclorhidrato de 5-(2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[3-(metoxicarbonil)piridin-2-il]oxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y mediante un método similar al del Ejemplo 550, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.84-2.99 (1H, m), 3.17-3.41 (2H, m), 3.46-3.67 (2H, m), 3.83-4.03 (2H, m), 4.16 (1H, dt, J = 13.9, 4.2 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 11.0, 3.0 Hz), 4.77 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.15-7.27 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.56 (1H,

t, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 9.71 (2H, brs), 12.89 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1.

Ejemplo 552

Monoclorhidrato de (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo 548, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 26, etapa B, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 246.1.

Ejemplo 553

Monoclorhidrato de N-[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.1.

Ejemplo 554

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 44 y Ejemplo 39, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0.

Ejemplo 555

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-

[($^2H_1$)metiloxi]acetamida

A) [($^2H_1$)metiloxi]acetato de bencilo

A una solución de glicolato de bencilo (351 mg) en THF (10.6 mL) se añadió hidruro de sodio (101 mg, 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Yoduro de metilo-$^2H_1$ (453 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con agua destilada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (138 mg).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.44 (2H, s), 4.08 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m).

B) [($^2H_1$)metiloxi]acetato de sodio

A una solución de [($^2H_1$)metiloxi]acetato de bencilo (138 mg) en THF (2.5 mL) y metanol (1.3 mL) se añadió solución acuosa 1.0 M de hidróxido de sodio (2.29 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter diisopropilico para dar el compuesto del título (119 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.32 (2H, s), 3.39 (2H, s).

C) Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_1$)metiloxi]acetamida

Usando [($^2H_1$)metiloxi]acetato de sodio y de la misma

manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 332.2.

Ejemplo 556

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 528, se obtuvo el compuesto del título (60 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.2.

Ejemplo 557

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_2$)metiloxi]acetamida

Usando [($^2H_2$)metiloxi]acetato de sodio sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 555, etapas A y B y de la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2.

Ejemplo 558

Monoclorhidrato de 5-(2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 378, etapa A y Ejemplo 379, se obtuvo el compuesto del titulo (214 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.1.

590

Ejemplo 559

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención corto)

A) (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Usando (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapas A y B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.2.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención corto)

Un racemato (409 mg) de (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/2-propanol = 950/50) y un compuesto (135 mg) con un tiempo de retención más corto llevó al compuesto del título (89.0 mg) por medio de una operación similar a la del Ejemplo 101, etapa C y Ejemplo 13, etapa I.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 560

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxamida

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 234, se obtuvo

el compuesto del título (139 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 366.1.

Ejemplo 561

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención largo)

(6RS,7SR)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo se separó por una operación similar a la del Ejemplo 559, etapa B y un compuesto (165 mg) con un tiempo de retención más largo llevó al compuesto del título (54.6 mg) por medio de una operación similar a la del Ejemplo 101, etapa C y Ejemplo 13, etapa I.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 562

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 528, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1.

Ejemplo 563

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida (tiempo de retención corto)

A) (6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto)

(6SR,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.0 g) se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AC, 50

mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 95/5) para dar el compuesto del título (459 mg, >99.9%ee) as un compuesto con un tiempo de retención más corto.

Además, el (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) (305 mg, 99.8%ee) se obtuvo en forma de un compuesto que tiene un tiempo de retención más largo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 489.2.

B) Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida (tiempo de retención corto)

Usando (6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) y de la misma manera que en el Ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 564

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 6-oxo-1.6-dihidropiridin-2-carbonitrilo y mediante un método similar al del Ejemplo 31, etapas C-E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.69-3.26 (5H, m), 3.55 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.77-3.91 (1H, m), 3.98-4.10 (1H, m), 4.29-4.43 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.58-6.67

(2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 8.87-9.28 (2H, m), ^{1}H no detectado.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1.

Ejemplo 565

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida (tiempo de retención largo)

Usando (6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilamino)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 563, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

Ejemplo 566

Monoclorhidrato de 3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 6-oxo-1.6-dihidropiridin-2-carbonitrilo y mediante un método similar al del Ejemplo 31, etapas C-E, se obtuvo el compuesto del titulo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.93-3.08 (1H, m), 3.12-3.49 (3H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.79-3.92 (1H, m), 4.00-4.24 (2H, m), 4.27-4.37 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.52-7.63 (2H, m), 7.86-7.96 (1H, m), 9.14-9.84 (2H, m), 12.62-13.12 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1.

Ejemplo 567

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida

Usando monoclorhidrato de [(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo) y mediante un método similar al del Ejemplo 3, etapas B y C y Ejemplo 33, etapas A y B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.57-2.69 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.23-3.29 (5H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.83-3.95 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 8.80-9.39 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.1.

Ejemplo 568

Monoclorhidrato de (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepano

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo y de la misma manera que en el Ejemplo 378, se obtuvo el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.2.

Ejemplo 569

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida (tiempo de retención corto)

A) (6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo

Usando (6RS,7SR)-6-(azidometil)-7-(4-cloro-3-

fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.62 (9H, m), 2.31-2.64 (1H, m), 2.70-3.05 (4H, m), 3.17-3.41 (2H, m), 3.48-3.74 (1H, m), 3.82-4.35 (4H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 10.0, 1.7 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz).

B) (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto)

(6RS,7RS)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (600 mg) se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol=600/400) para dar (6R*,7S*)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (310 mg, >99.9% ee., tasa de recuperación 100%) con un tiempo de retención más corto y (6R*,7S*)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (270 mg, >99.9% ee., tasa de recuperación 90%) con un tiempo de retención más largo. Usando (6R*,7S*)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) y de la misma manera que en el Ejemplo 486, etapa A, se obtuvo el compuesto del título (105 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.19 (1H, s), 2.83-3.12 (5H, m), 3.23-3.35 (2H, m), 3.54-3.76 (1H, m), 3.92-4.26 (3H, m), 4.42 (1H, s), 6.28 (1H, dd, J = 7.3, 5.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.37 (1H,

t, J = 7.9 Hz).

C) Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida (tiempo de retención corto)

Usando (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (77 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 570

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida (tiempo de retención largo)

Usando (6R*,7S*)-6-(aminometil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 569, etapa B y de la misma manera que en el Ejemplo 569, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (87 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 571

Monoclorhidrato de 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-6-ol (tiempo de retención corto)

A) 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto)

7-(4-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-ol obtenido mediante un método similar al del Ejemplo 74 llevó al 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo por

medio de un método similar al de aquel para la ter-butoxicarbonilación en el Ejemplo 1, etapa H. Usando este compuesto y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapas A-C, se obtuvo 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (320 mg). Este compuesto se separó por HPLC (CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 500/500) para dar 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (ca. 180 mg, >99.6% ee., tasa de recuperación 100%) con un tiempo de retención más largo y el compuesto del título (190 mg, >99.9% ee., tasa de recuperación 100%) con un tiempo de retención más corto.

B) Monoclorhidrato de 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-6-ol (tiempo de retención corto)

Usando 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

Ejemplo 572

Monoclorhidrato de 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-6-ol (tiempo de retención largo)

Usando 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 571, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

548

Ejemplo 573

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 6-oxo-1.6-dihidropiridin-3-carbonitrilo y mediante un método similar al del Ejemplo 31, etapas C-E, se obtuvo el compuesto del título. En la etapa correspondiente al Ejemplo 31, etapa C, una mezcla de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[2-oxo-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]oxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo. La mezcla se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo) y (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[2-oxo-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo muy polar se usó para la siguiente reacción.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02-3.50 (5H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.42-6.50 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.44-7.58 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.4, 2.6 Hz), 8.06-8.23 (1H, m), 8.94-9.16 (1H, m), 9.45-9.62 (1H, m), 12.89-13.08 (1H, m)

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1.

Ejemplo 574

Monoclorhidrato de 3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

599

Usando (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y 6-oxo-1.6-dihidropiridin-3-carbonitrilo y mediante un método similar al del Ejemplo 31, etapas C-E, se obtuvo el compuesto del título. En la etapa correspondiente al Ejemplo 31, etapa C, una mezcla de (6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[2-oxo-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]oxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo. La mezcla se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo) y (6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-({[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]oxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo poco polar se usó para la siguiente reacción.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.92-3.07 (1H, m), 3.12-3.61 (4H, m), 3.81-3.94 (1H, m), 4.02-4.24 (3H, m), 4.63 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.52-8.57 (1H, m), 9.27-9.83 (2H, m), 13.01-13.17 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1.

Ejemplo 575

Monoclorhidrato de (1S)-1-[(6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

A) (6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (3.0

g) en acetonitrilo (20 mL) se añadió reactivo de Dess-Martin (5.1 g) y la mezcla se agitó a 10°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadieron hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y solución acuosa de sulfito de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.3 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.79 (9H, s), 2.86-4.50 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 13.6 Hz), 9.45 (1H, d, J = 14.7 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 274.0.

B) (6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (52 mg) y trifenilfosfina (620 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2-propanol (0.18 mL) y (6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (800 mg). A la mezcla de reacción se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2 M de éter dietílico, 2.1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografia en columna de gel de silice para dar el compuesto del título (224 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, d, J = 8.7 Hz), 2.91-4.37 (8H, m), 4.84-5.04 (1H, m), 5.09-5.23 (1H, m), 5.34-5.51 (1H, m), 7.07-7.21 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 5.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 17.0 Hz).

C) Monoclorhidrato de (1S)-1-[(6S,7R)-6-(3,4-

diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

Usando (6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 46, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0.

Ejemplo 576

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida

Usando (6R,7R)-6-[(acetilamino)metil]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 99, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 315.1.

Ejemplo 577

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 231 y Ejemplo 235, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.1.

Ejemplo 578

Monoclorhidrato de (1S)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

A) (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (3.0 g) en acetonitrilo (20 mL) se añadió reactivo de Dess-Martin (5.1 g) y la mezcla se agitó a 10°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadieron hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y solución acuosa de sulfito de sodio y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.50 (9H, m), 2.84-4.59 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 14.0 Hz), 9.45 (1H, d, J = 14.7 Hz).

B) (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución de clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (0.12 g) y trifenilfosfina (1.5 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2-propanol (0.44 mL) y (6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-formil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.0 g). A la mezcla de reacción se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2 M de éter dietílico, 5.2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.1 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.51 (9H, m), 2.74-4.38 (8H, m), 4.96 (1H, s), 5.16 (1H, d, J = 16.6 Hz), 5.29-5.61 (1H, m), 7.07-7.24 (1H, m), 7.27-7.52 (2H, m).

C) Monoclorhidrato de (1S)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

Usando (6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-7-etenil-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 46, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0.

Ejemplo 579

Monoclorhidrato de (1R)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

De la misma manera que en el Ejemplo 45, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0.

Ejemplo 580

Monoclorhidrato de 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-metil-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 31, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435.1.

Ejemplo 581

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 34, etapa A y Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 582

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}-N-metilpiridin-3-carboxamida

A) ácido 2-((6R,7S)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-iloxi)nicotínico

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido en el

Ejemplo 548, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 231, (6R,7S)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo. Este compuesto (400 mg) se disolvió en una mezcla de etanol (3 mL) y agua (3 mL), se añadió hidróxido de litio monohidratado (800 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La solución de reacción se ajustó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (139 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12-1.60 (9H, m), 3.18 (1H, ddd, J = 14.3, 12.1, 3.8 Hz), 3.37-3.65 (1H, m), 3.68-3.94 (1H, m), 4.06-4.31 (2H, m), 4.31-4.65 (2H, m), 5.41-5.89 (1H, m), 6.87-7.26 (5H, m), 8.09-8.86 (2H, m).

B) Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}-N-metilpiridin-3-carboxamida

Usando ácido 2-((6R,7S)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-iloxi)nicotínico y de la misma manera que en el Ejemplo 41, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2.

Ejemplo 583

Monoclorhidrato de 3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 233 y Ejemplo 234, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 366.1.

Ejemplo 584

Monoclorhidrato de 3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 231 y Ejemplo 235, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1.

Ejemplo 585

Monoclorhidrato de 2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}-N-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxamida

Usando ácido 2-((6R,7S)-4-(ter-butoxicarbonil)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-iloxi)nicotínico obtenido en el Ejemplo 582, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 62, etapa C y Ejemplo 41, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.2.

Ejemplo 586

Monoclorhidrato de 3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo 548, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 524, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.0.

Ejemplo 587

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-

dihidropiridin-3-carboxílico

Usando (6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 49 y de la misma manera que en el Ejemplo 531, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1.

Ejemplo 588

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Usando (6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(metoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 531, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 589

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (tiempo de retención corto)

Usando (6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) obtenido en el Ejemplo 440 y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapa A y Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 590

Monoclorhidrato de ácido 1-{[(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (tiempo de retención largo)

Usando (6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención largo) obtenido en el Ejemplo 441 y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapa A y Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

Ejemplo 591

Monoclorhidrato de 3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-4-carboxamida

Usando (6R,7S)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo y de la misma manera que en el Ejemplo 583, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 366.1.

Ejemplo 592

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 315.1.

Ejemplo 593

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metilpropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.2.

Ejemplo 594

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención corto)

Usando (6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

(tiempo de retención corto) obtenido en el Ejemplo 401, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 297.2.

Ejemplo 595

Monoclorhidrato de N-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención corto)

Usando (6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (tiempo de retención corto) obtenido en el Ejemplo 405, etapa A y de la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 297.2.

Ejemplo 596

Monoclorhidrato de 3-(4-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 231 y Ejemplo 235, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1.

Ejemplo 597

Monoclorhidrato de ácido 2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxílico

De la misma manera que en el Ejemplo 44, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.1.

Ejemplo 598

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-

fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 363.2.

Ejemplo 599

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fenoxiacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 393.1.

Ejemplo 600

Monoclorhidrato de (2RS)-N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoropropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2.

Ejemplo 601

Monoclorhidrato de N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoro-2-metilpropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 311, se obtuvo el compuesto del titulo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.2.

Ejemplo 602

Monoclorhidrato de 3-(2-{[7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero muy polar)

A) 7-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución (60 mL) de (6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (9.18 g) en acetonitrilo se añadió reactivo de Dess-Martin (15.1 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución de reacción se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7.47 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 3.10-3.45 (1H, m), 3.59-5.10 (6H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.31-7.60 (2H, m).

B) 7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Hidróxido de potasio (40 mg) se disolvió en etanol (1.25 mL) y la solución se diluyó con DMSO (25 mL). A esta solución se añadieron 7-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (2.60 g) y paraformaldehído (267 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, salmuera se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.27 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.46 (9H, m), 2.27

(1H, brs), 3.27 (1H, ddd, J = 14.1, 8.9, 3.4 Hz), 3.75-4.06 (6H, m), 4.30-4.71 (1H, m), 7.19 (1H, brs), 7.29-7.53 (2H, m).

C) 7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

A una solución (20 mL) de 7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.27 g) en DMF se añadieron imidazol (266 mg) y ter-butildimetilclorosilano (540 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.35 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.82-0.88 (9H, m), 1.29-1.50 (9H, m), 3.18-3.35 (1H, m), 3.55-4.07 (6H, m), 4.19-4.53 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz).

D) 7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (diastereómero muy polar)

A una solución (25 mL) de 7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (1.34 g) en metanol se añadió borhidruro de sodio (221 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y

el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (303 mg) en forma de un diastereómero muy polar. Además, se aisló un diastereómero menos polar (836 mg).

Diastereómero muy polar: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.10 (3H, s), 0.00 (3H, d, J = 0.8 Hz), 0.78-0.91 (9H, m), 1.43 (9H, s), 3.34-4.01 (9H, m), 4.30 (1H, brs), 7.38-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.1 Hz).

Diastereómero menos polar: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.14 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.76-0.92 (9H, m), 1.42 (9H, s), 2.68 (1H, s), 3.23 (1H, ddd, J = 14.0, 9.3, 2.6 Hz), 3.38-3.71 (3H, m), 3.73-4.27 (4H, m), 4.64 (1H, brs), 7.29-7.38 (1H, m), 7.37-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, s).

E) Monoclorhidrato de 3-(2-{[7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero muy polar)

Usando 7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (diastereómero muy polar) y de la misma manera que en el Ejemplo 556, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1.

Ejemplo 603

Monoclorhidrato de 3-(2-{[7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero menos polar)

A partir de 7-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo 602, etapa D y de la misma manera que en el

Ejemplo 602, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1.

Ejemplo 604

Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6S,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

A) (6S,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo

Diisopropilazodicarboxilato (1.9 M en tolueno, 0.69 mL) se añadió gota a gota a una solución de (6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-4-carboxilato de ter-butilo (300 mg), trifenilfosfina (340 mg) y 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (160 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (250 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 3.26-4.07 (4H, m), 4.19-4.48 (2H, m), 4.67 (1H, brs), 5.62-5.92 (1H, m, J = 16.2 Hz), 6.72-6.98 (1H, m), 7.04-7.26 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.1 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-t-Bu]^+$ 392.1.

B) Monoclorhidrato de 3-(2-{[(6S,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Usando (6S,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(3-

cianopiridin-2-il)oxi]-1,4-oxazepan-4-carboxilato de terbutilo y de la misma manera que en el Ejemplo 231 y Ejemplo 235, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1.

Ejemplo 605

Monoclorhidrato de (1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

De la misma manera que en el Ejemplo 45, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1.

Ejemplo 606

Monoclorhidrato de (1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol

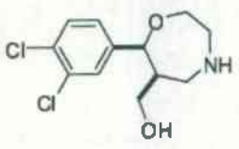
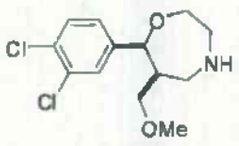
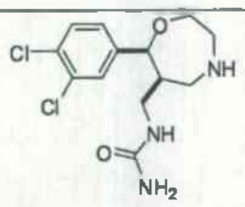
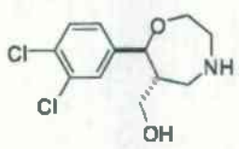
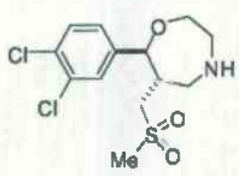
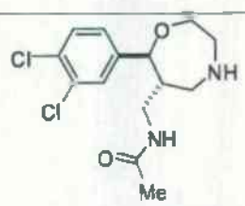
De la misma manera que en el Ejemplo 46, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1.

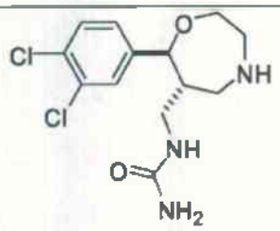
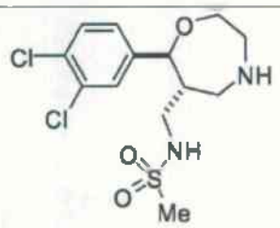
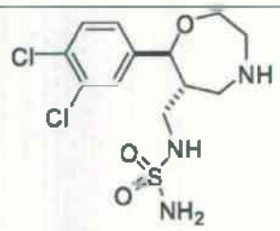
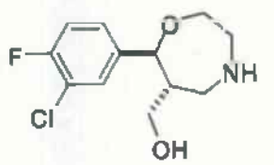
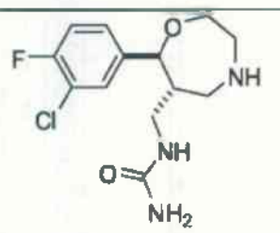
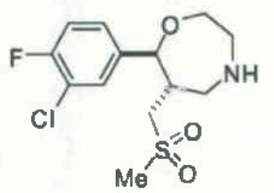
Los compuestos de los Ejemplos 1 - 606 se muestran en las siguientes tablas.

615

[Tabla 1-1]

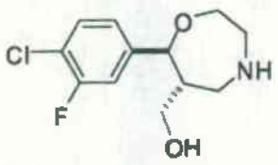
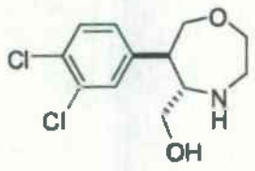
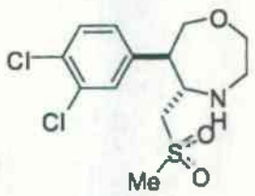
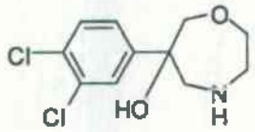
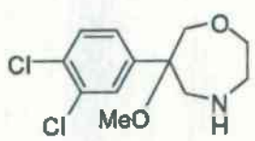
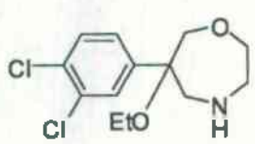
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
1	[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	276.1
2	(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-(metoximetil)-1,4-oxazepano		HCl	290.0
3	1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		HCl	318.1
4	[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	276.1
5	(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano		HCl	338.2
6	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	317.2

[Tabla 1-2]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
7	1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		HCl	318.1
8	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.0
9	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	354.1
10	[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	260.0
11	1-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		HCl	302.3
12	(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano		HCl	322.3

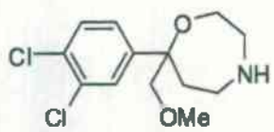
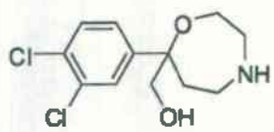
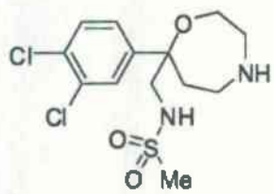
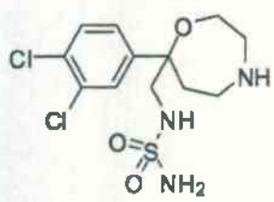
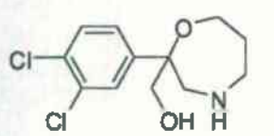
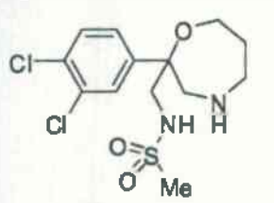
617

[Tabla 1-3]

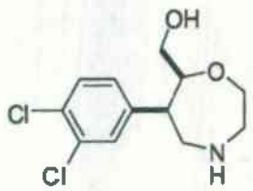
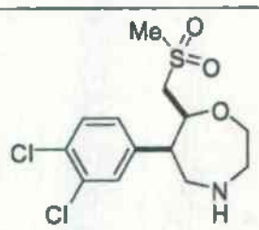
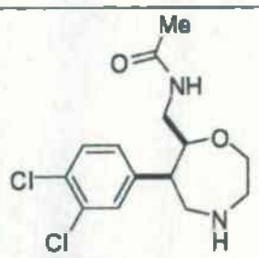
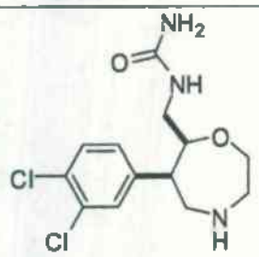
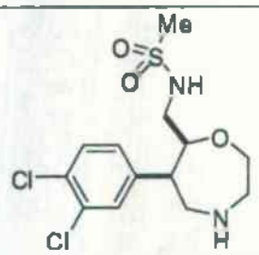
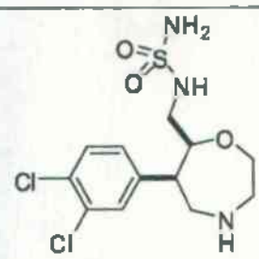
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
13	[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	260.0
14	[(5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-il]metanol		HCl	276.2
15	(5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-5-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano		HCl	338.0
16	(6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol		HCl	262.0
17	(6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepano		HCl	276.1
18	(6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-6-etoxi-1,4-oxazepano		HCl	290.0

618

[Tabla 1-4]

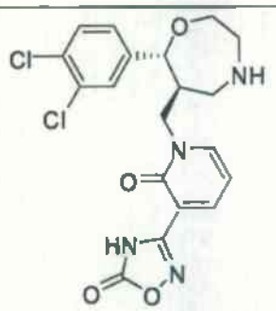
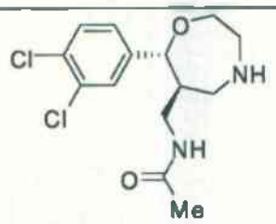
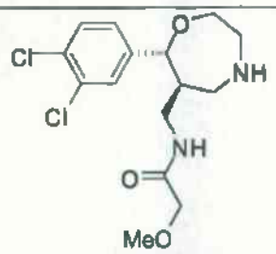
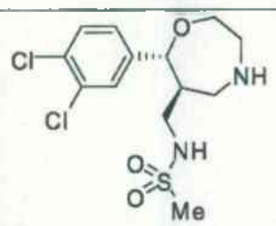
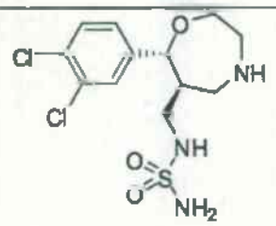
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
19	(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepano		HCl	290.0
20	[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.2
21	N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}metansulfonamida		HCl	353.2
22	N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida		HCl	354.2
23	[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metanol		HCl	276.1
24	N-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}metansulfonamida		HCl	352.9

[Tabla 1-5]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
25	[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.2
26	(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano		HCl	338.2
27	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida		HCl	317.3
28	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea		HCl	318.2
29	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.2
30	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida		HCl	354.2

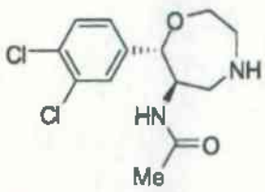
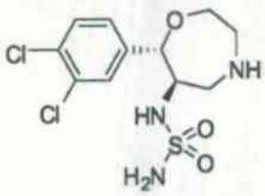
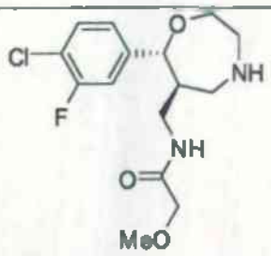
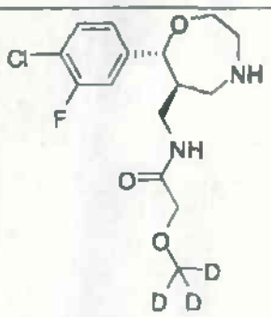
620

[Tabla 1-6]

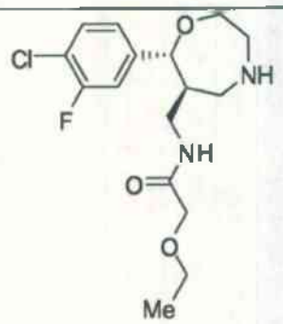
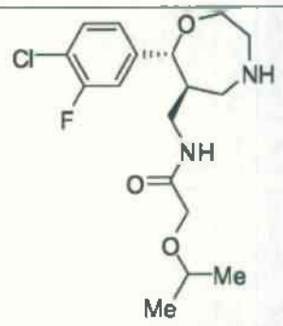
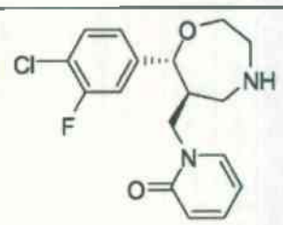
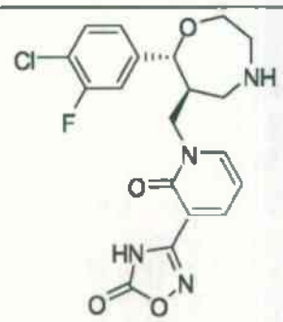
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
31	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	437.0
32	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		Semi-fumarato	317.3
33	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida		HCl	347.0
34	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	352.9
35	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	354.1

621

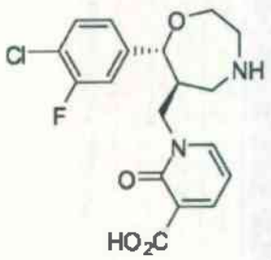
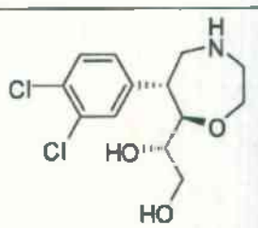
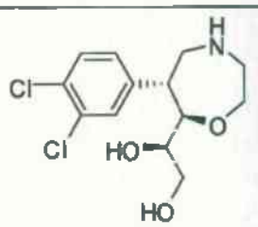
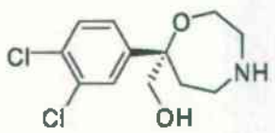
[Tabla 1-7]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
36	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida		fumarato	303.2
37	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]sulfamida		HCl	340.0
38	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida		HCl	331.1
39	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_3$)metiloxi]acetamida		HCl	-

[Tabla 1-8]

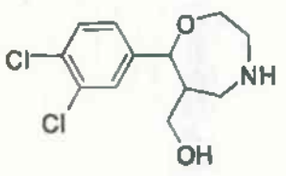
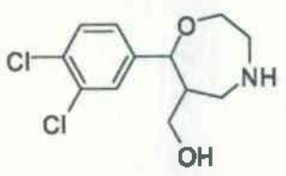
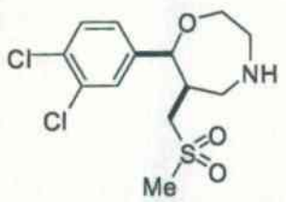
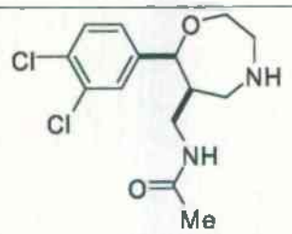
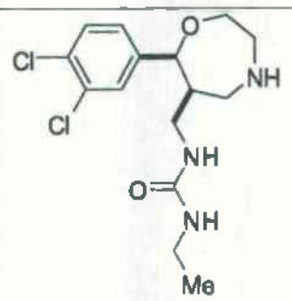
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
40	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-etoxiacetamida		HCl	-
41	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1-metiletoxi)acetamida		HCl	359.2
42	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2(1H)-ona		HCl	337.1
43	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	421.0

[Tabla 1-9]

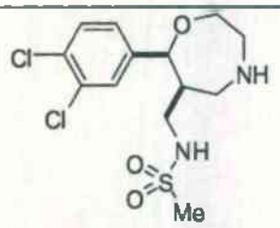
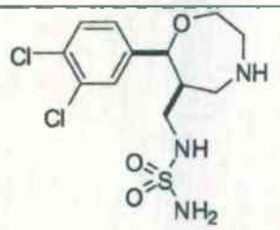
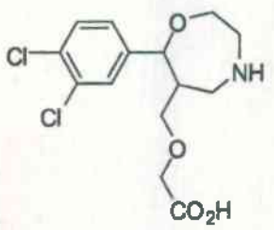
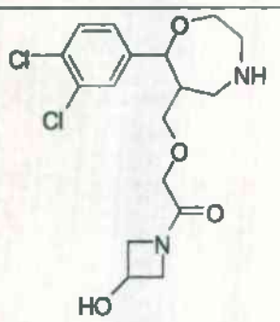
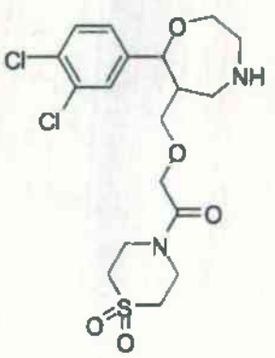
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
44	Ácido 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico		HCl	381.1
45	(1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.2
46	(1R)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.2
47	[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.1

624

[Tabla 1-10]

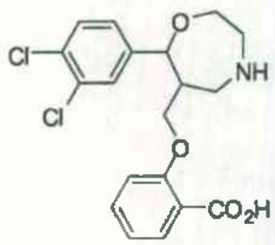
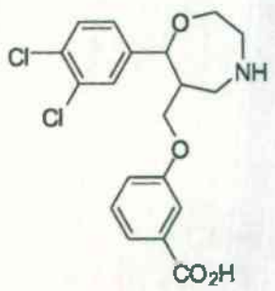
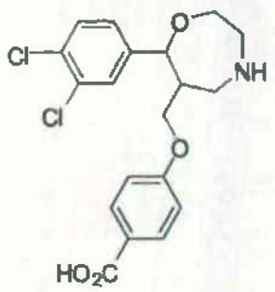
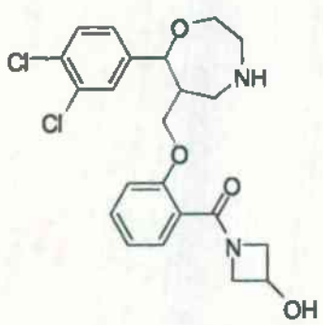
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
48	[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)		HCl	276.1
49	[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)		HCl	276.1
50	(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)metil]-1,4-oxazepano		HCl	338.0
51	N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	317.0
52	1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea		HCl	346.1

[Tabla 1-11]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
53	N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.0
54	N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	354.1
55	Ácido {[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}acético (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	334.0
56	1-({[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-acetil)azetidin-3-ol (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	389.3
57	(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(1,1-dióxidotiomorfolin-4-il)-2-oxoetoxi]metil}-1,4-oxazepano (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	451.3

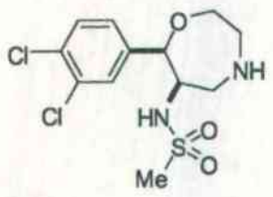
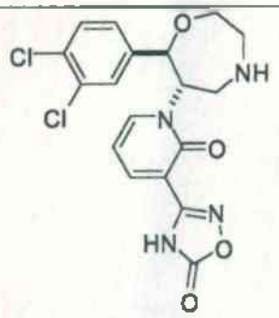
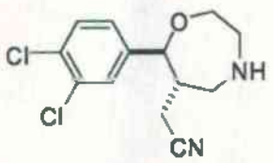
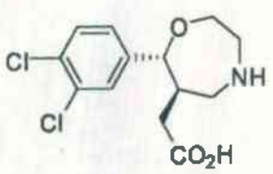
626

[Tabla 1-12]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
58	Ácido 2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	396.1
59	ácido 3-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	396.2
60	ácido 4-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	395.9
61	1-[(2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-carbonil]azetidin-3-ol (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	451.0

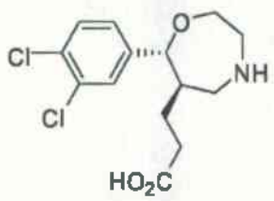
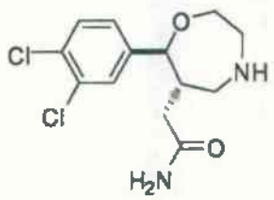
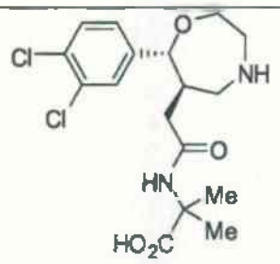
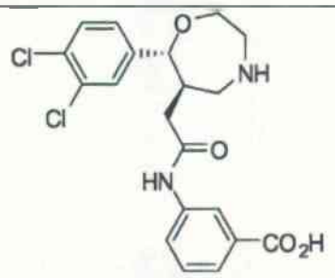
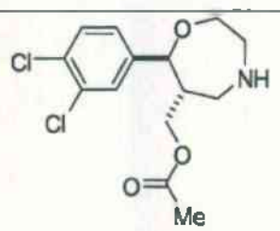
627

[Tabla 1-13]

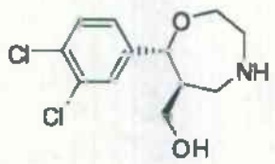
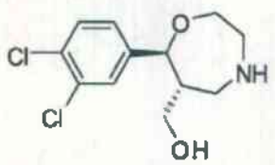
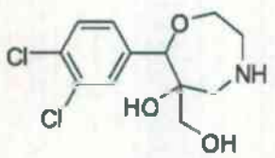
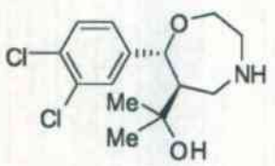
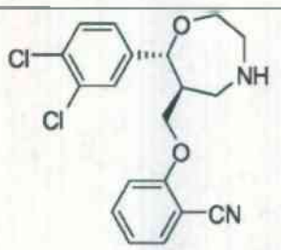
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
62	N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida		HCl	303.1
63	N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida		HCl	339.1
64	1-[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	423.1
65	[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetonitrilo		HCl	285.1
66	ácido [(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acético		HCl	304.0

628

[Tabla 1-14]

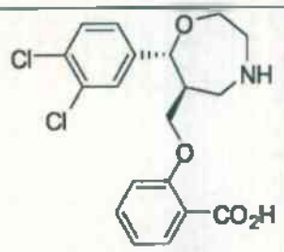
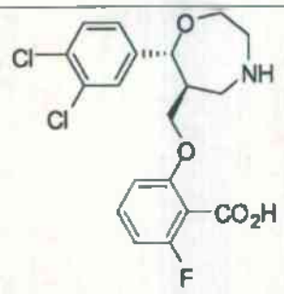
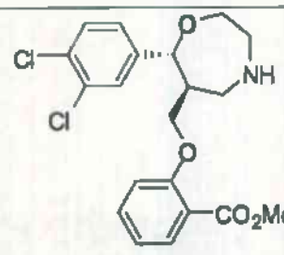
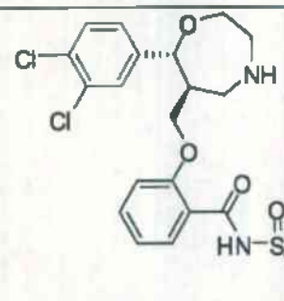
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
67	ácido 3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propanoico		HCl	318.2
68	2-[(6RS,7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida		HCl	302.9
69	N-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetil}-2-metilalanina		HCl	389.0
70	ácido 3-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetil}amino)benzoico		HCl	423.1
71	[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetato de metilo		HCl	318.2

[Tabla 1-15]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
72	[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	276.1
73	[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	275.9
74	7-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-ol		HCl	292.1
75	2-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propan-2-ol		HCl	304.1
76	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzonitrilo		HCl	377.0

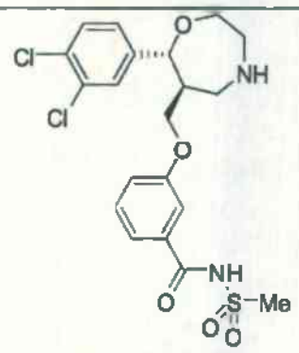
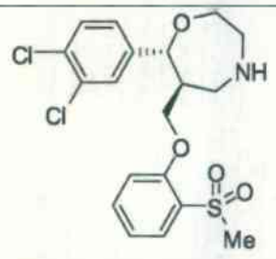
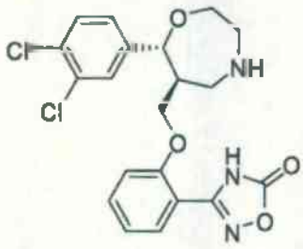
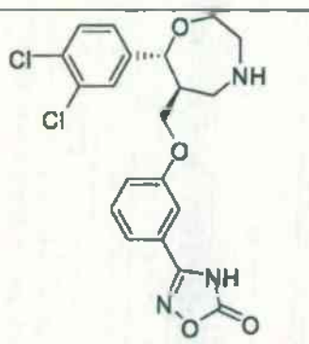
630

[Tabla 1-16]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
77	ácido 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoico		HCl	395.9
78	ácido 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-6-fluorobenzoico		HCl	414.1
79	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}benzoato de metilo		HCl	410.0
80	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-N-(metilsulfonil)-benzamida		HCl	473.2

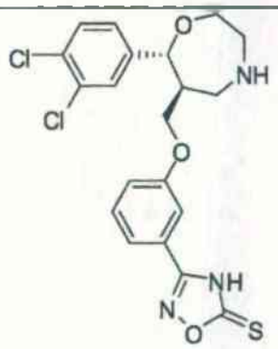
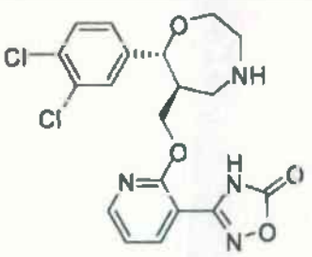
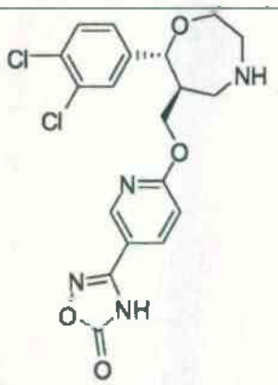
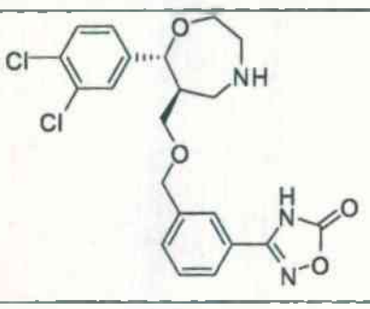
631

[Tabla 1-17]

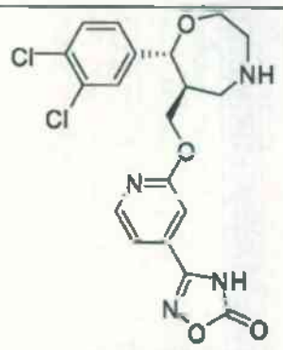
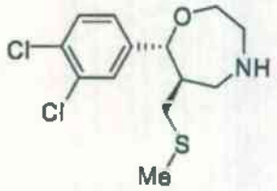
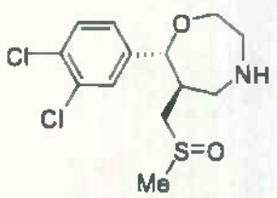
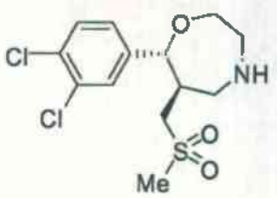
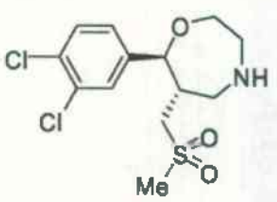
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
81	3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-N-(metilsulfonil)-benzamida		HCl	473.0
82	(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-{[2-(metilsulfonil)fenoxi]metil}-1,4-oxazepano		amina libre	430.3
83	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	436.0
84	3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	436.0

632

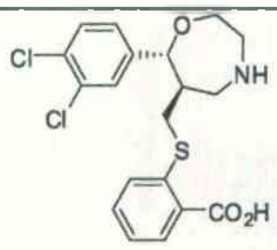
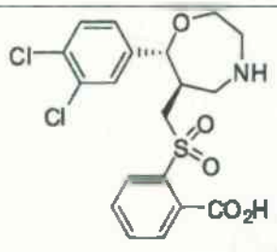
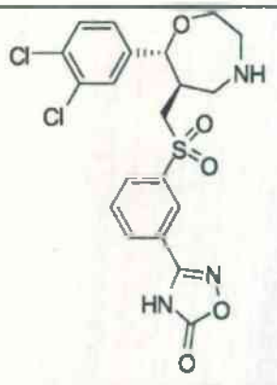
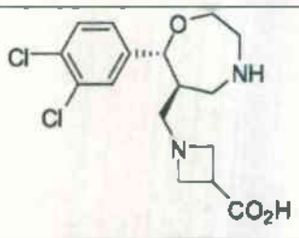
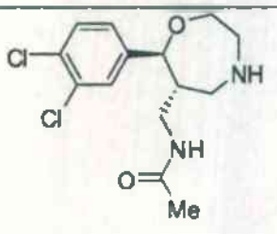
[Tabla 1-18]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
85	3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona		HCl	452.0
86	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	436.9
87	3-(6-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	437.0
88	3-[3-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}metil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	450.1

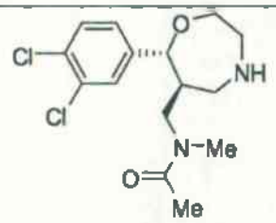
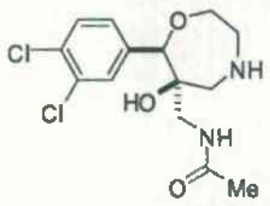
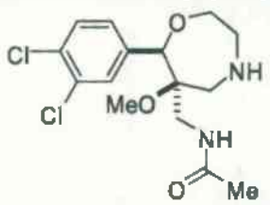
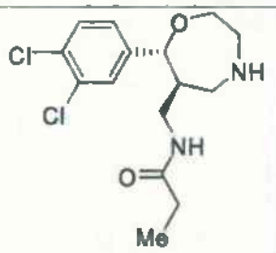
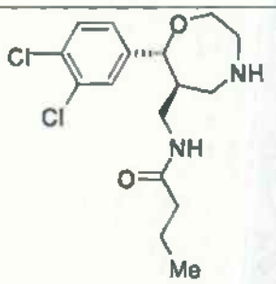
[Tabla 1-19]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
89	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	436.9
90	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfanil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	306.1
91	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfinil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	322.0
92	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	338.3
93	(6S,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	338.2

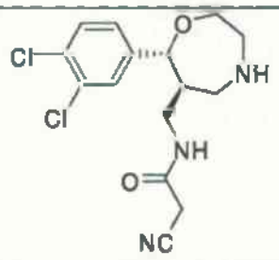
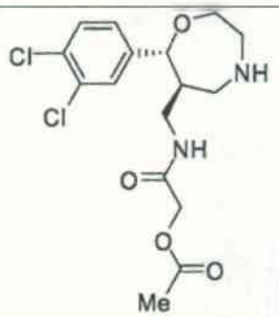
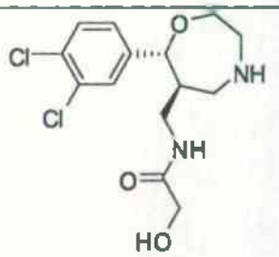
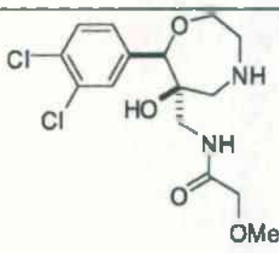
[Tabla 1-20]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
94	ácido 2-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfanil)-benzoico		HCl	412.0
95	ácido 2-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfonil)-benzoico		HCl	443.9
96	3-[3-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfonil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	484.1
97	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}azetidin-3-carboxílico		HCl	359.1
98	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		fumarato	317.0

[Tabla 1-21]

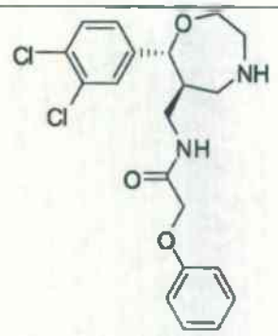
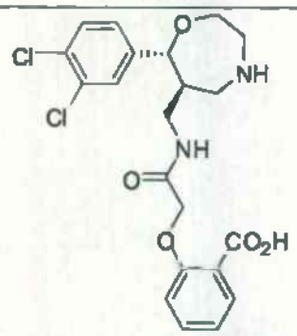
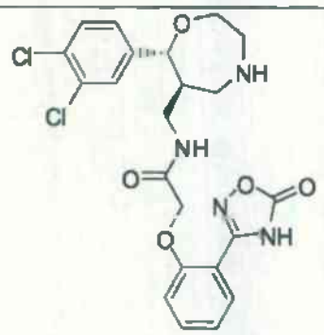
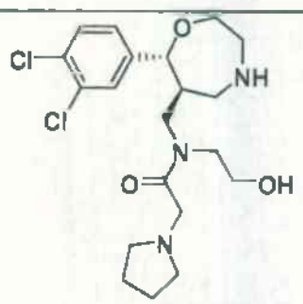
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
99	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida		HCl	331.3
100	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	333.1
101	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	347.1
102	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}propanamida		HCl	331.3
103	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}butanamida		HCl	345.4

[Tabla 1-22]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
104	2-ciano-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	342.1
105	acetato de 2-(([(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetilo		fumarato	375.1
106	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxiacetamida		1/2 fumarato	333.1
107	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida		HCl	363.1

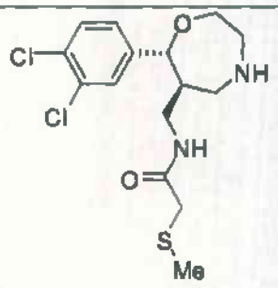
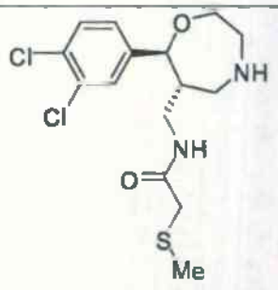
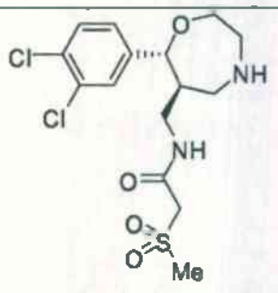
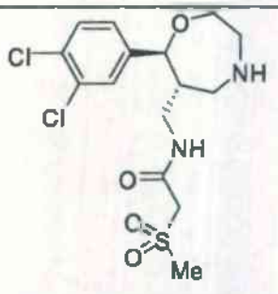
637

[Tabla 1-23]

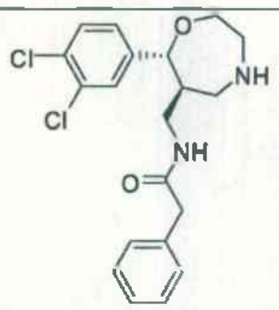
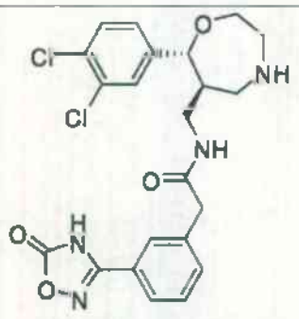
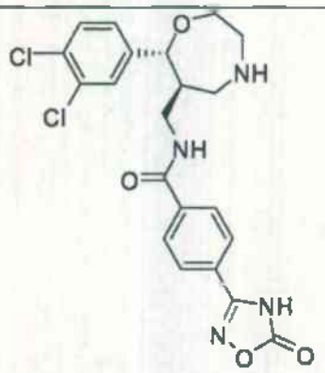
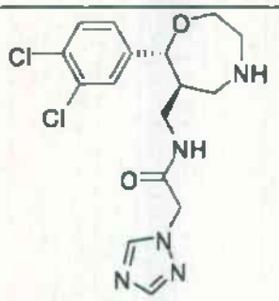
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
108	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fenoxiacetamida		HCl	409.1
109	ácido 2-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetoxi]benzoico		HCl	453.1
110	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]acetamida		HCl	493.0
111	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida		2 HCl	430.4

638

[Tabla 1-24]

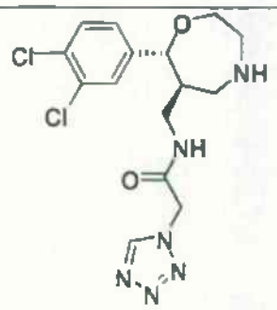
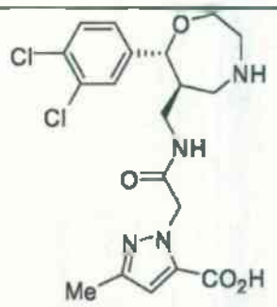
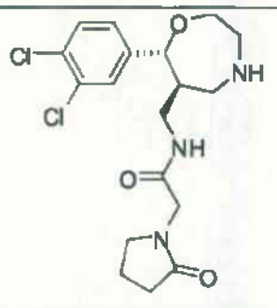
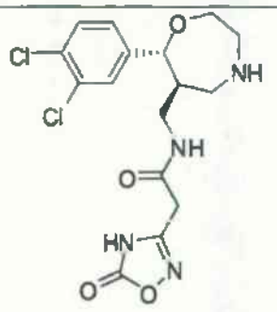
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
112	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfanil)-acetamida		fumarato	362.9
113	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfanil)-acetamida		HCl	362.9
114	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfonil)-acetamida		HCl	395.0
115	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfonil)-acetamida		HCl	395.0

[Tabla 1-25]

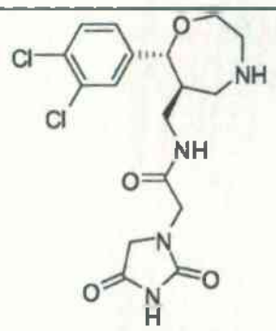
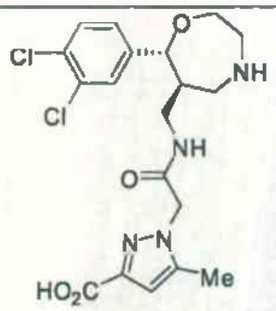
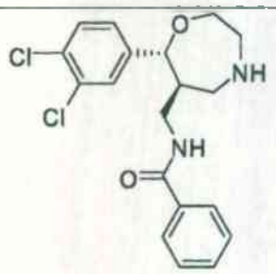
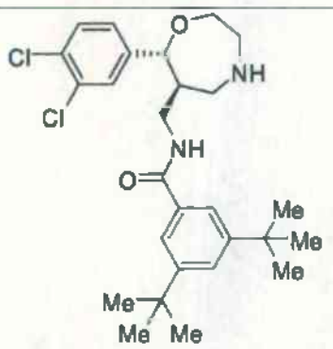
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
116	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fenilacetamida		HCl	393.1
117	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida		fumarato	477.1
118	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	463.0
119	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida		HCl	384.1

640

[Tabla 1-26]

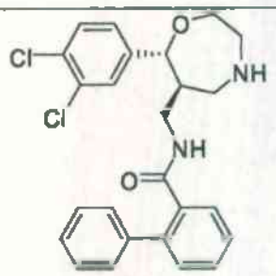
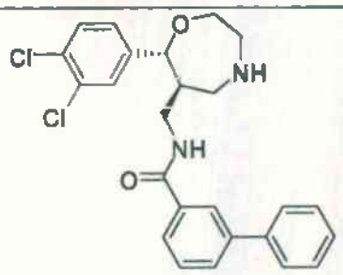
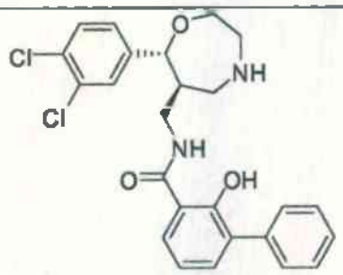
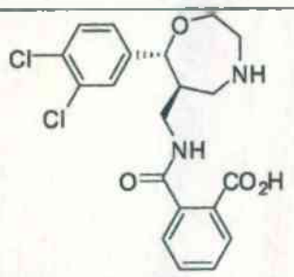
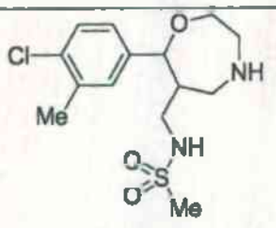
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
120	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida		HCl	385.0
121	ácido 1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	440.9
122	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida		HCl	400.0
123	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetamida		HCl	401.0

[Tabla 1-27]

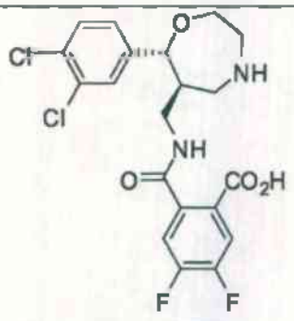
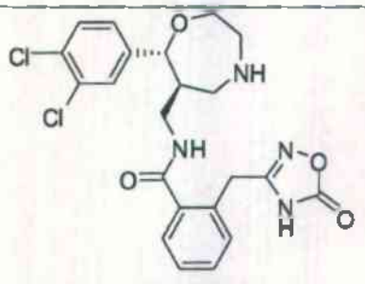
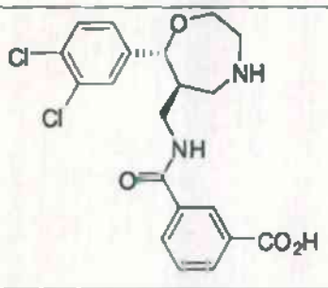
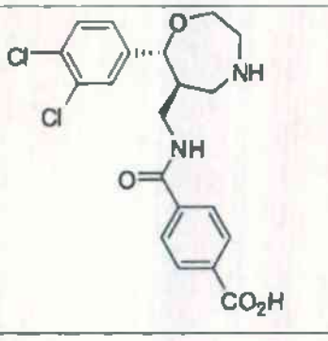
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
124	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2.4-dioxoimidazolidin-1-il)acetamida		HCl	415.0
125	ácido 1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico		HCl	441.4
126	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida		HCl	379.0
127	3.5-di-ter-butil-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida		HCl	491.0

642

[Tabla 1-28]

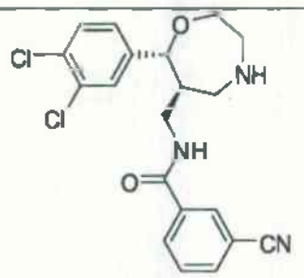
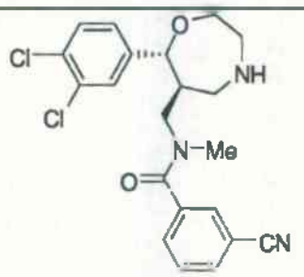
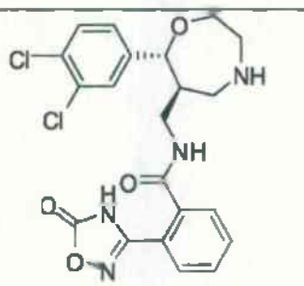
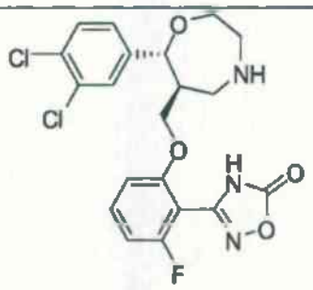
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
128	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}bifenil-2-carboxamida		HCl	455.0
129	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}bifenil-3-carboxamida		HCl	455.0
130	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxibifenil-3-carboxamida		HCl	471.2
131	ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-benzoico		HCl	423.1
132	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	333.2

[Tabla 1-29]

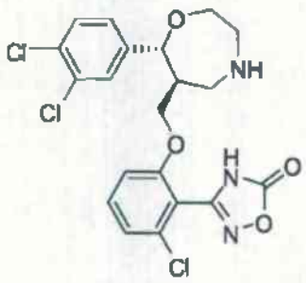
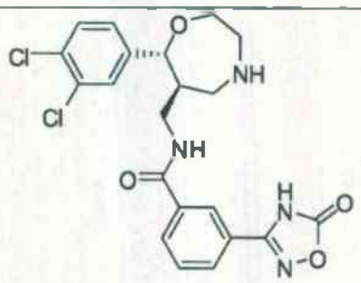
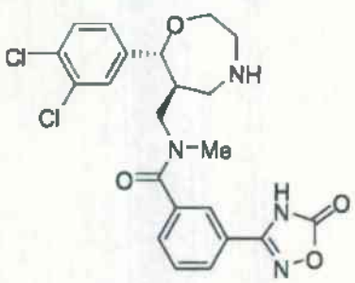
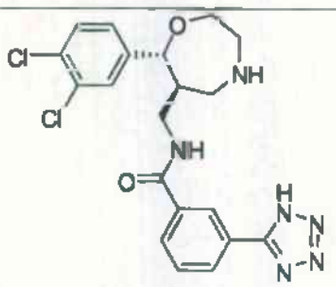
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
133	ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-4,5-difluorobenzoico		HCl	459.1
134	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]benzamida		HCl	477.1
135	ácido 3-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-benzoico		HCl	423.1
136	ácido 4-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamoil)-benzoico		HCl	423.1

644

[Tabla 1-30]

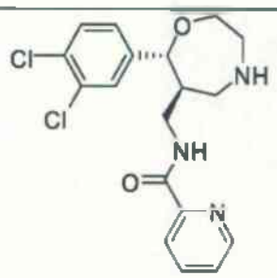
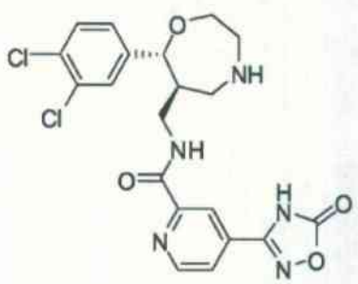
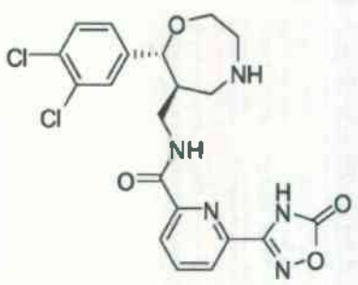
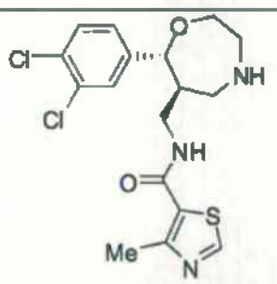
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
137	3-ciano-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida		HCl	404.0
138	3-ciano-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilbenzamida		HCl	418.3
139	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	463.3
140	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}-6-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	454.0

[Tabla 1-31]

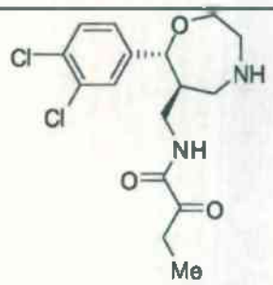
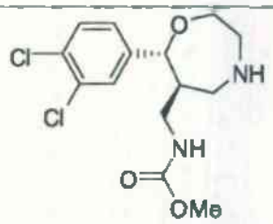
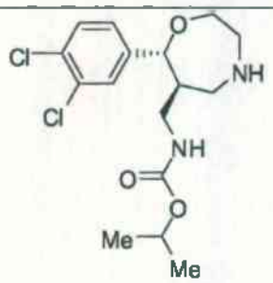
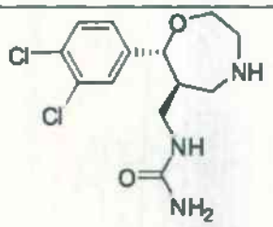
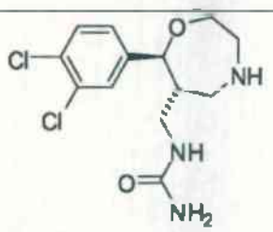
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
141	3-(2-cloro-6-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	469.9
142	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	463.0
143	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metil-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	477.4
144	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)benzamida		HCl	447.2

646

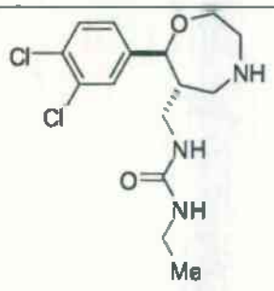
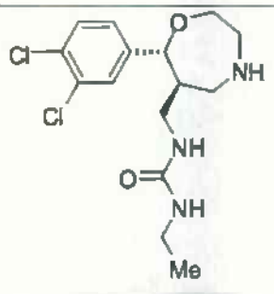
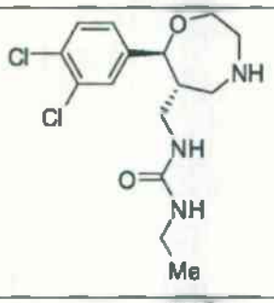
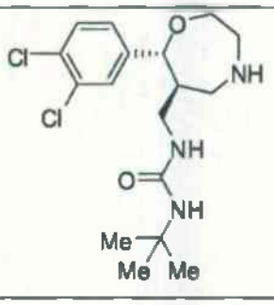
[Tabla 1-32]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
145	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2-carboxamida		2HCl	380.0
146	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-carboxamida		HCl	464.1
147	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-carboxamida		HCl	464.0
148	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida		HCl	400.0

[Tabla 1-33]

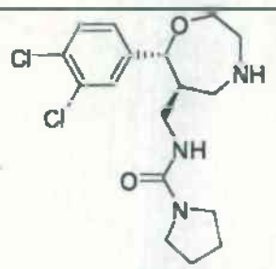
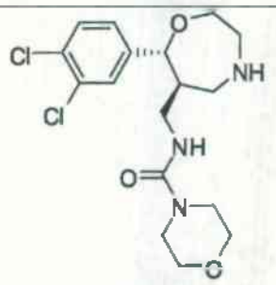
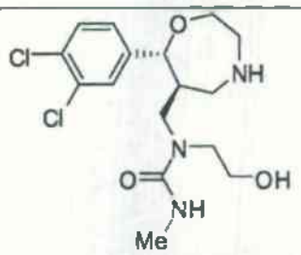
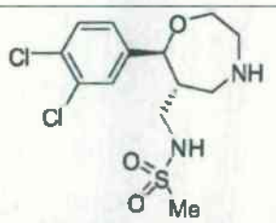
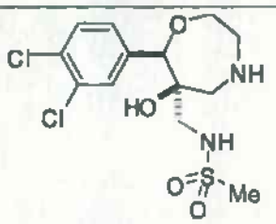
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
149	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxobutanamida		HCl	359.0
150	{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamato de metilo		HCl	333.4
151	{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}carbamato de 1-metiletilo		HCl	361.1
152	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		fumarato	318.1
153	1-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		fumarato	318.1

[Tabla 1-34]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
154	1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea		HCl	346.1
155	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea		fumarato	346.3
156	1-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-etilurea		HCl	346.1
157	1-ter-butil-3-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		HCl	374.2

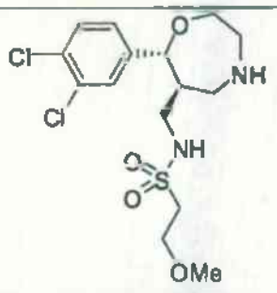
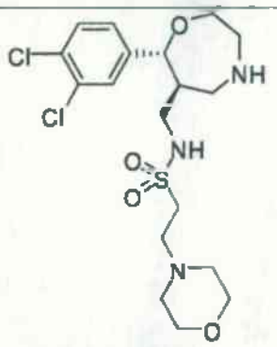
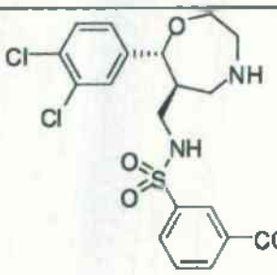
649

[Tabla 1-35]

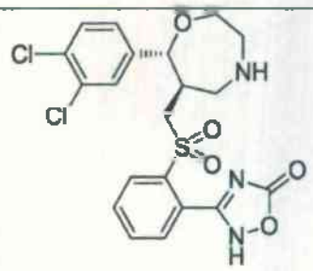
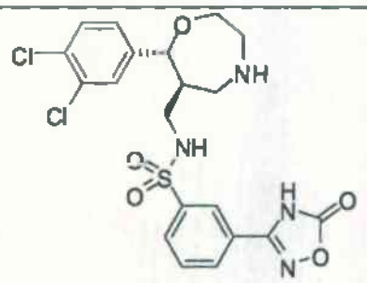
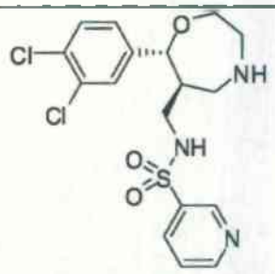
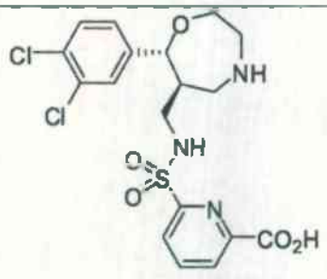
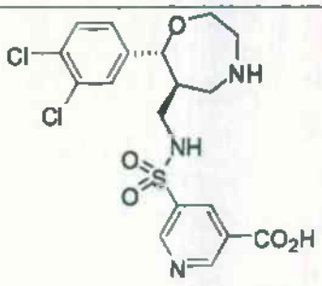
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
158	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirrolidin-1-carboxamida		HCl	372.1
159	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}morfolin-4-carboxamida		HCl	388.0
160	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-(2-hidroxietil)-3-metilurea		HCl	376.1
161	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.0
162	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	369.1

650

[Tabla 1-36]

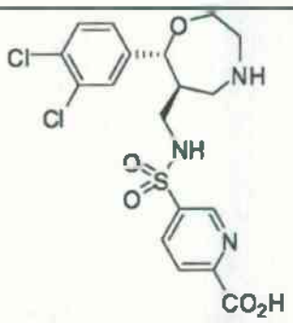
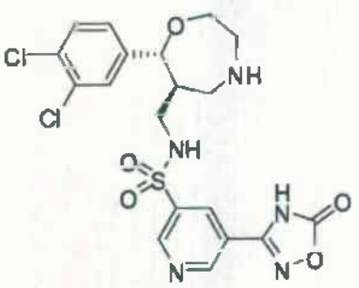
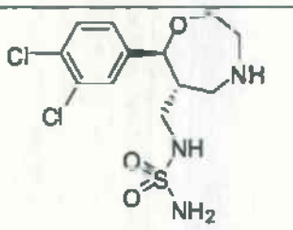
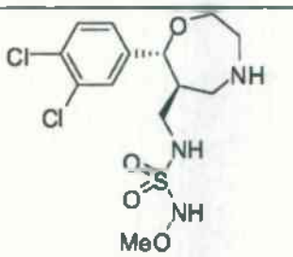
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
163	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxietansulfonamida		HCl	397.0
164	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(morfolin-4-il)etansulfonamida		2HCl	452.3
165	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,1,1-trifluorometansulfonamida		HCl	406.9
166	ácido 3-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamoil)-benzoico		HCl	458.9

[Tabla 1-37]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
167	3-[2-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfonil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona		HCl	484.1
168	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencensulfonamida		HCl	499.3
169	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-3-sulfonamida		HCl	416.0
170	ácido 6-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-sulfamoil)piridin-2-carboxílico		HCl	460.0
171	ácido 5-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-sulfamoil)piridin-3-carboxílico		HCl	460.3

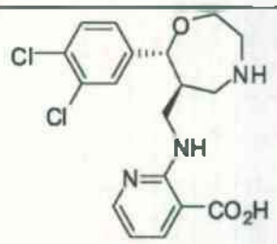
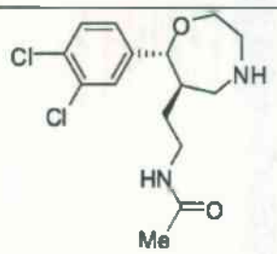
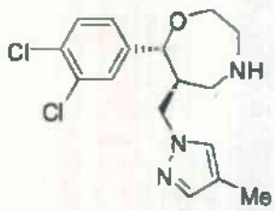
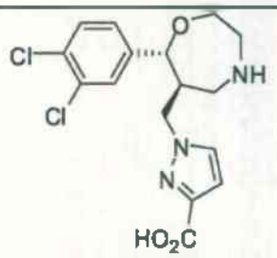
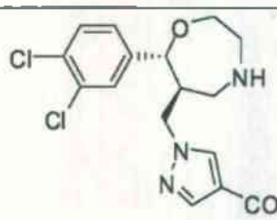
652

[Tabla 1-38]

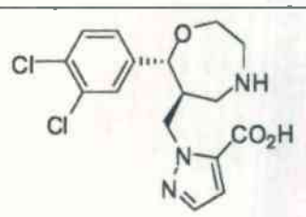
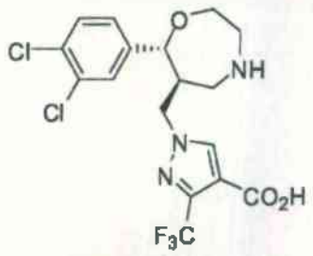
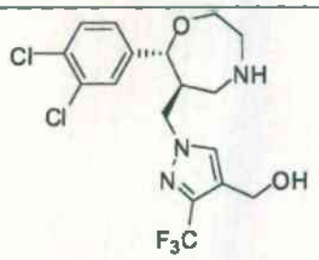
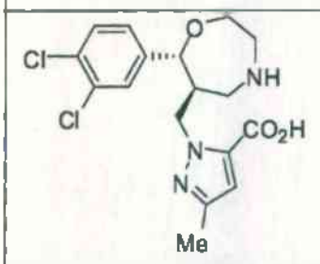
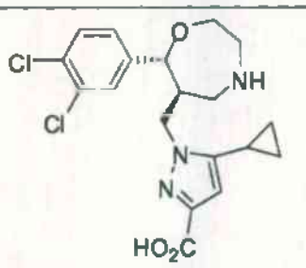
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
172	ácido 5-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-metil}sulfamoil)-piridin-2-carboxílico		HCl	460.0
173	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-sulfonamida		HCl	500.2
174	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	354.2
175	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N'-metoxisulfamida		HCl	383.9

652

[Tabla 1-39]

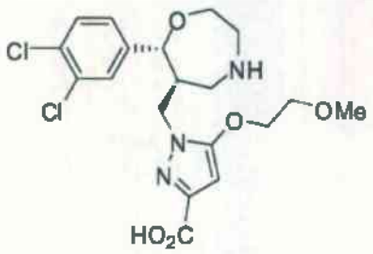
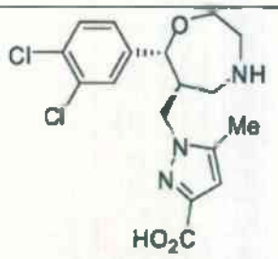
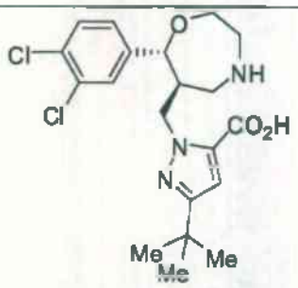
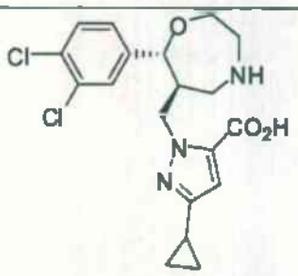
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
176	ácido 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-metil}amino)piridin-3-carboxílico		HCl	396.1
177	N-{2-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etil}acetamida		HCl	331.1
178	(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepano		HCl	340.0
179	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-3-carboxílico		HCl	370.3
180	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-4-carboxílico		HCl	370.0

[Tabla 1-40]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
181	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	370.3
182	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico		HCl	437.9
183	[1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metanol		amina libre	424.0
184	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	384.2
185	ácido 5-ciclopropil-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-3-carboxílico		HCl	410.3

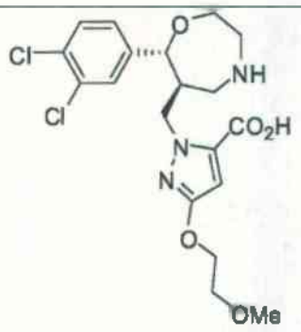
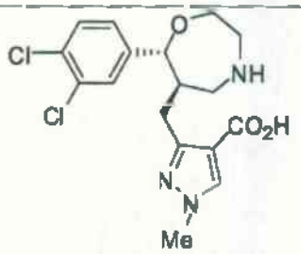
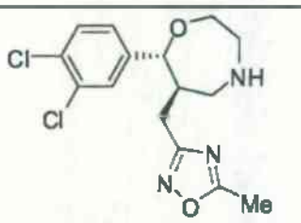
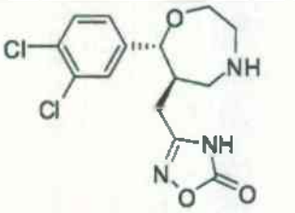
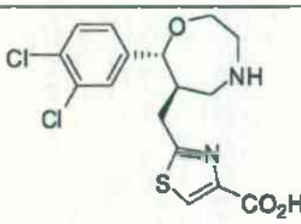
655

[Tabla 1-41]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
186	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico		HCl	444.2
187	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico		HCl	384.2
188	ácido 3-ter-butil-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	426.2
189	ácido 3-ciclopropil-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	410.3

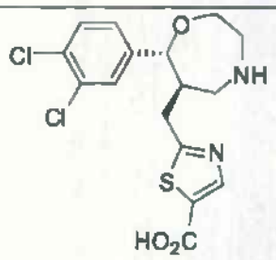
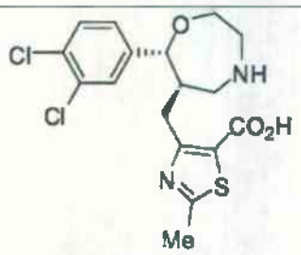
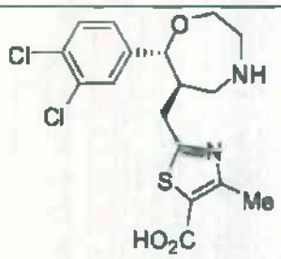
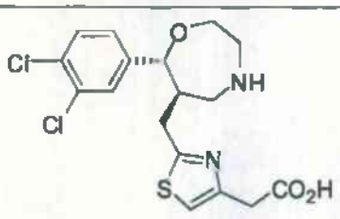
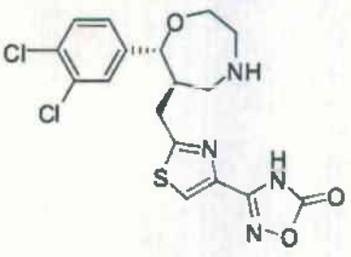
656

[Tabla 1-42]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
190	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	444.2
191	ácido 3-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico		HCl	384.2
192	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1,4-oxazepano		HCl	342.1
193	3-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	344.0
194	ácido 2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxílico		HCl	386.9

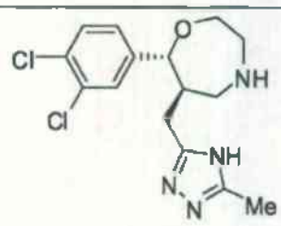
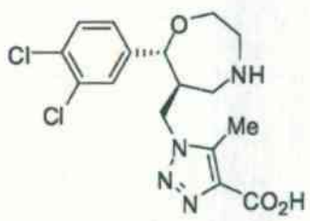
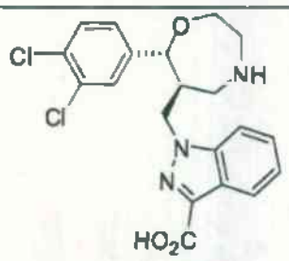
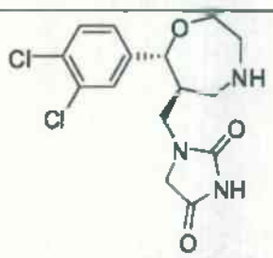
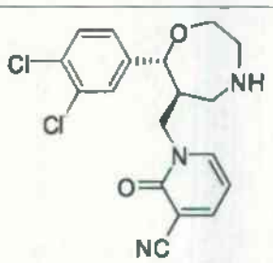
658

[Tabla 1-43]

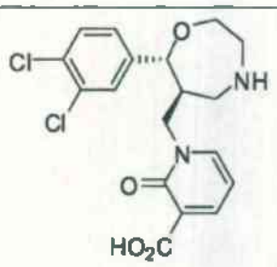
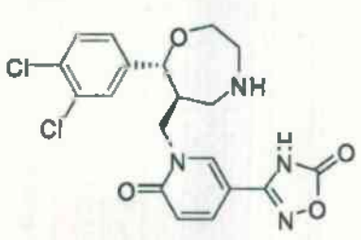
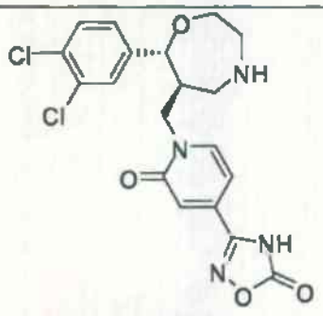
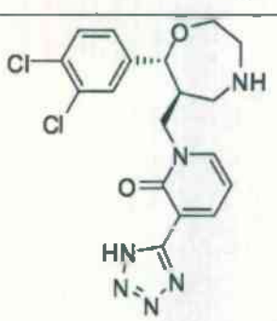
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
195	ácido 2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-5-carboxílico		HCl	386.9
196	ácido 4-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico		HCl	401.2
197	2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico		HCl	401.0
198	ácido (2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-il)acético		HCl	401.0
199	3-(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-tiazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	427.0

658

[Tabla 1-44]

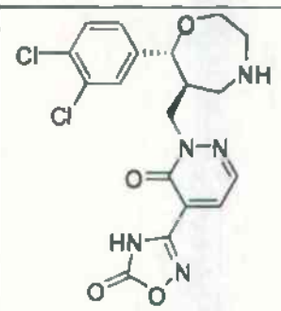
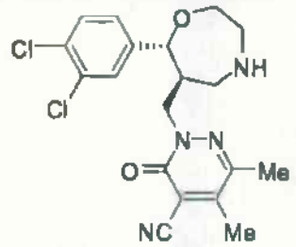
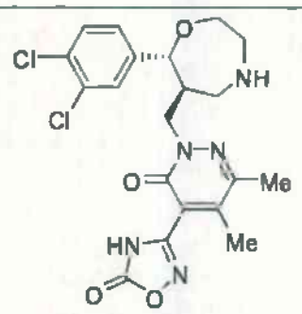
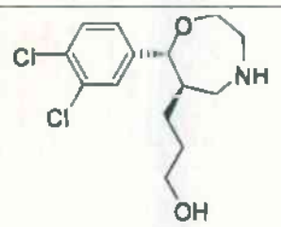
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
200	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-6-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,4-oxazepano		HCl	341.3
201	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico		HCl	385.3
202	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-indazol-3-carboxílico		HCl	420.1
203	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-metil}imidazolidin-2.4-diona		HCl	358.0
204	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo		HCl	378.1

[Tabla 1-45]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
205	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico		HCl	397.1
206	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	437.0
207	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	436.9
208	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	421.0

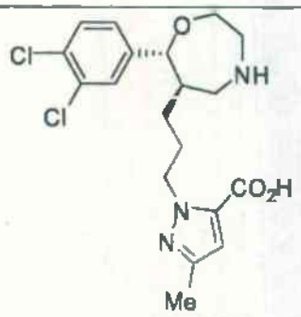
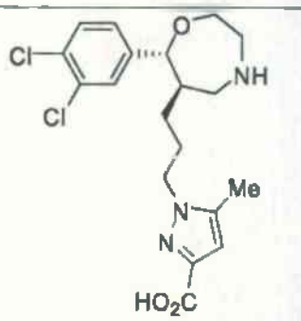
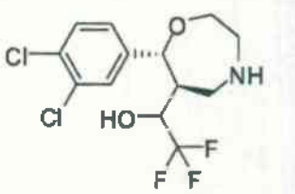
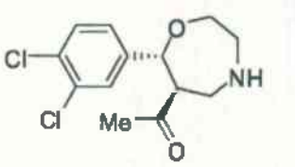
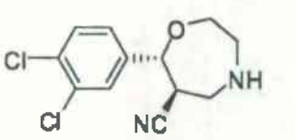
660

[Tabla 1-46]

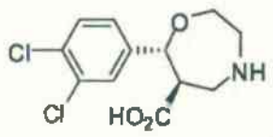
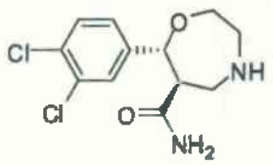
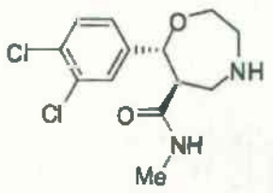
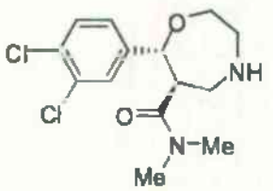
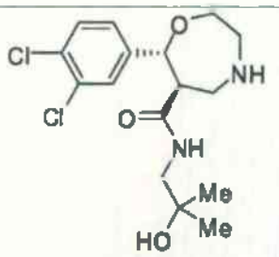
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
209	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona		HCl	438.1
210	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5.6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitrilo		HCl	407.3
211	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5.6-dimetil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona		HCl	464.2
212	3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propan-1-ol		HCl	304.3

661

[Tabla 1-47]

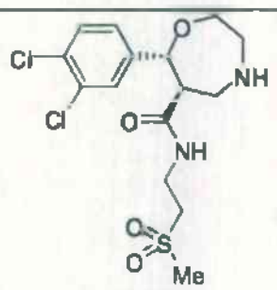
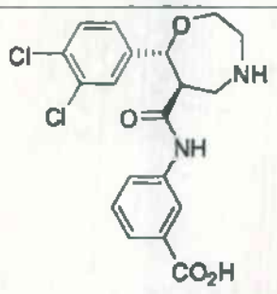
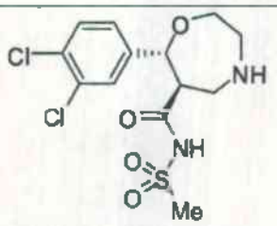
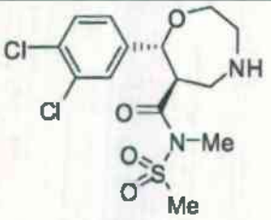
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
213	ácido 1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	412.3
214	ácido 1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico		HCl	412.3
215	1-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2.2,2-trifluoroetanol		HCl	344.0
216	1-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etanona		HCl	288.2
217	(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carbonitrilo		HCl	271.0

[Tabla 1-48]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
218	ácido (6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxílico		HCl	290.0
219	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	289.0
220	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	303.0
221	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	317.3
222	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	361.0

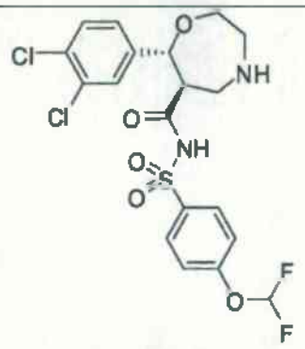
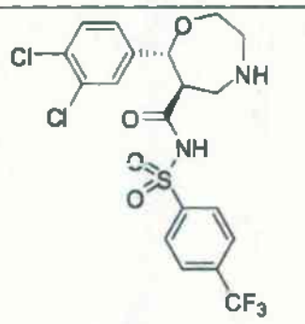
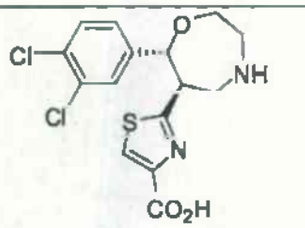
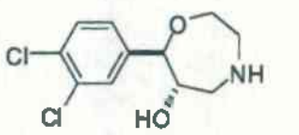
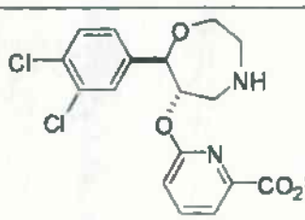
663

[Tabla 1-49]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
223	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	395.0
224	3-({[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-carbonil}amino)benzoico		HCl	409.0
225	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-(metilsulfonil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	367.0
226	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-(metilsulfonil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	381.1

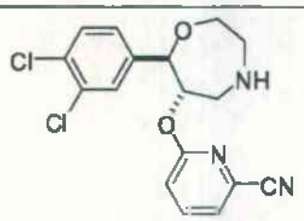
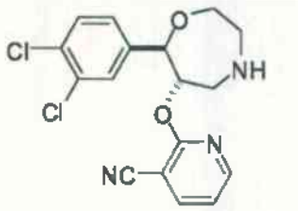
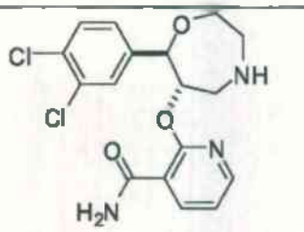
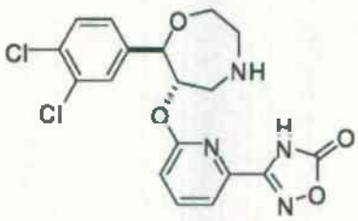
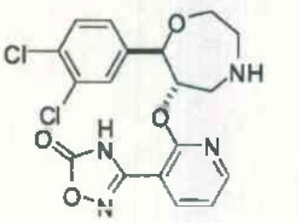
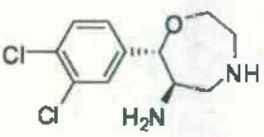
664

[Tabla 1-50]

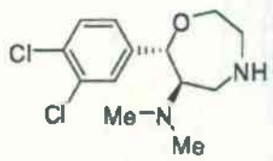
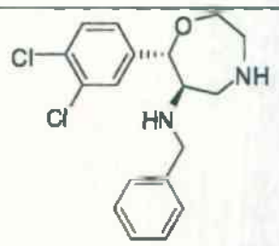
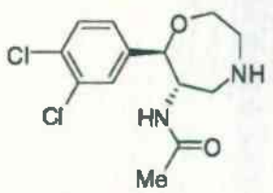
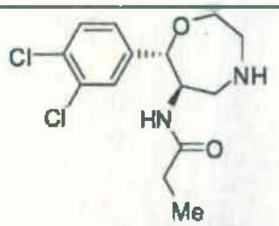
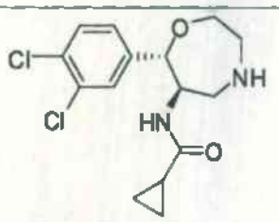
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
227	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-{[4-(difluorometoxi)-fenil]sulfonil}-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	495.2
228	(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-N-{[4-(trifluorometil)-fenil]sulfonil}-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	496.9
229	ácido 2-[(6R,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico		HCl	373.0
230	(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol		HCl	262.1
231	ácido 6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carboxílico		HCl	383.1

665

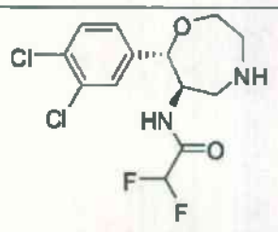
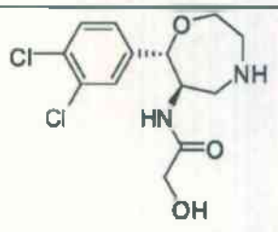
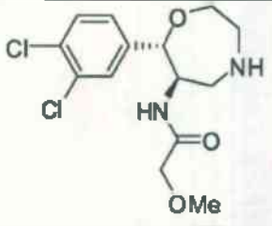
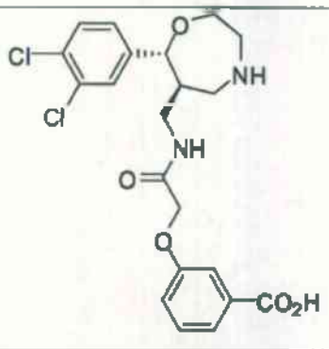
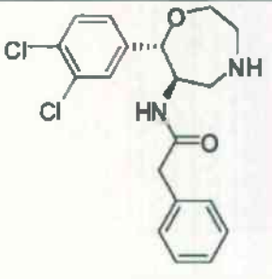
[Tabla 1-51]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
232	6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carbonitrilo		HCl	364.1
233	2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carbonitrilo		HCl	364.1
234	2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxamida		HCl	382.2
235	3-(6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	423.1
236	3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	423.1
237	(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-amina		2HCl	261.2

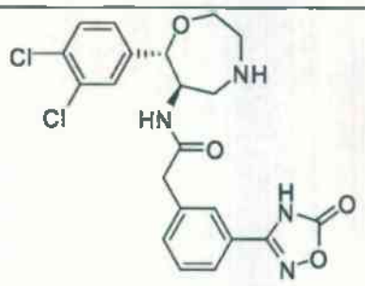
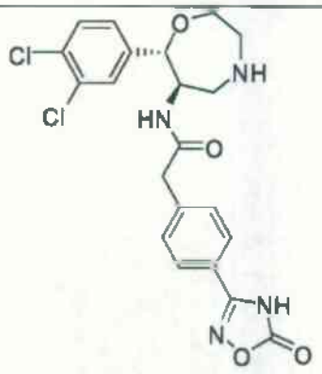
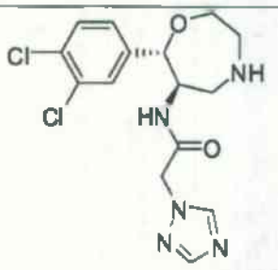
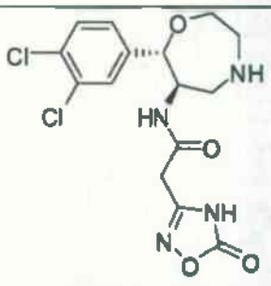
[Tabla 1-52]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
238	(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,4-oxazepan-6-amina		2HCl	289.0
239	(6R,7S)-N-bencil-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-amina		HCl	351.1
240	N-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida		HCl	303.2
241	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]propanamida		HCl	317.0
242	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-ciclopropancarboxamida		HCl	329.1

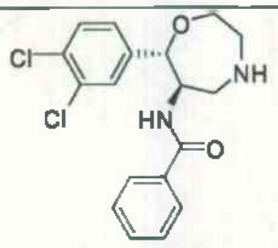
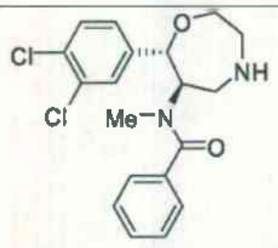
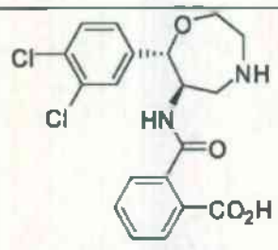
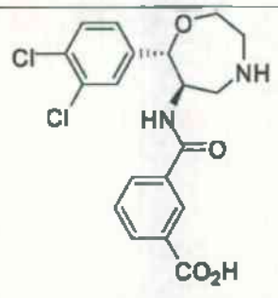
[Tabla 1-53]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
243	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2.2-difluoroacetamida		amina libre	339.2
244	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-hidroxiacetamida		HCl	319.1
245	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-metoxiacetamida		HCl	333.1
246	ácido 3-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetoxi]benzoico		HCl	453.1
247	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-fenilacetamida		HCl	379.1

[Tabla 1-54]

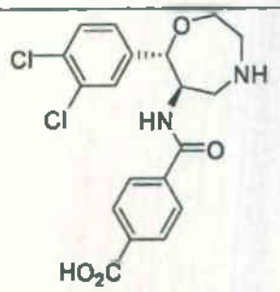
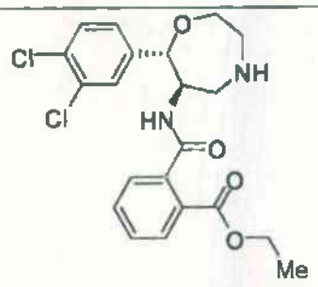
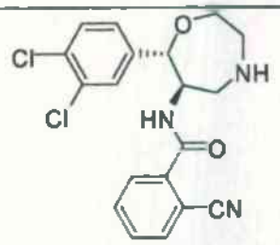
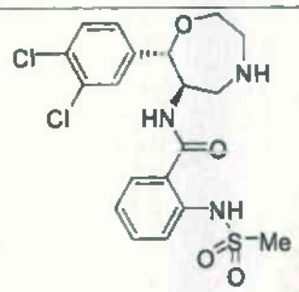
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
248	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida		HCl	463.1
249	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida		HCl	463.1
250	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida		3HCl	370.0
251	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetamida		HCl	386.9

[Tabla 1-55]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
252	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]benzamida		HCl	365.0
253	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N-metilbenzamida		HCl	379.3
254	ácido 2-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoico		HCl	409.1
255	ácido 3-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoico		HCl	409.0

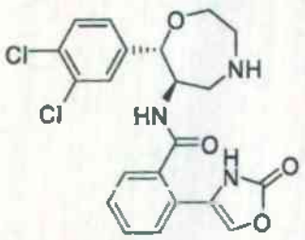
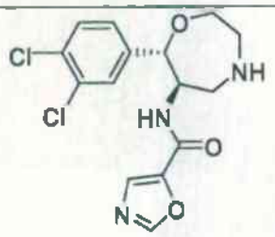
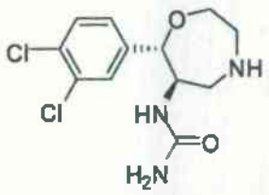
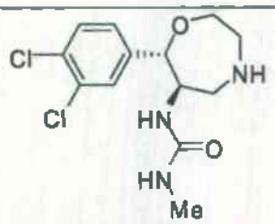
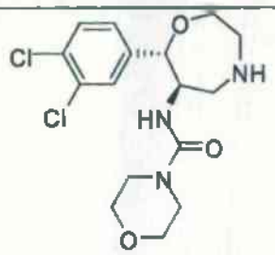
670

[Tabla 1-56]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
256	ácido 4-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoico		HCl	409.1
257	2-{[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]carbamoil}benzoato de etilo		HCl	437.3
258	2-ciano-N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]benzamida		HCl	390.1
259	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-[(metilsulfonil)-amino]benzamida		HCl	458.0

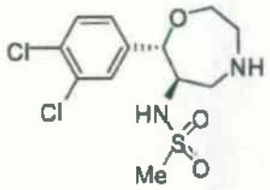
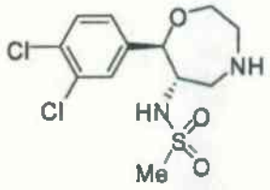
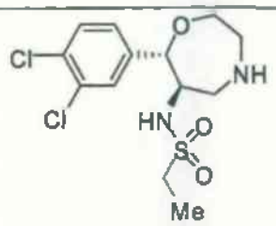
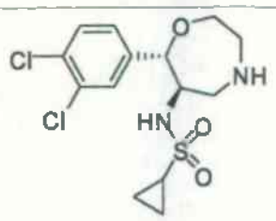
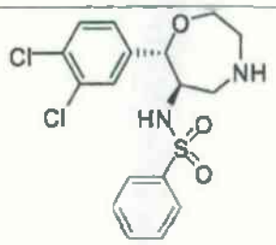
671

[Tabla 1-57]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
260	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	449.0
261	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida		HCl	356.0
262	1-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]urea		HCl	304.0
263	1-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-3-metilurea		HCl	318.1
264	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]morfolin-4-carboxamida		HCl	374.0

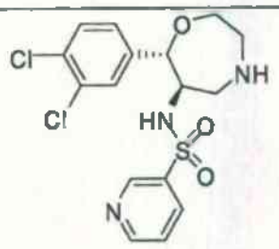
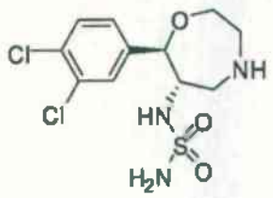
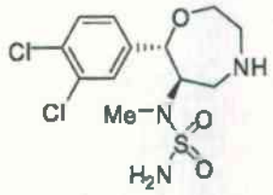
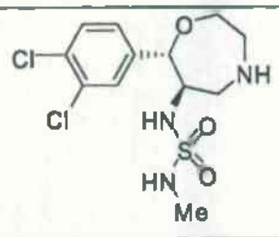
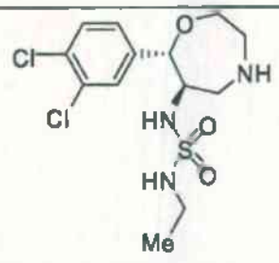
672

[Tabla 1-58]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
265	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida		HCl	339.1
266	N-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida		HCl	339.2
267	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etansulfonamida		HCl	353.0
268	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-ciclopropansulfonamida		HCl	365.0
269	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]bencensulfonamida		HCl	401.0

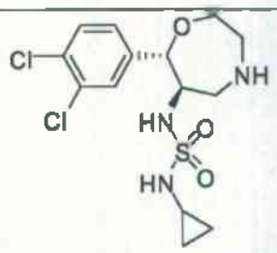
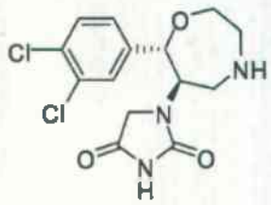
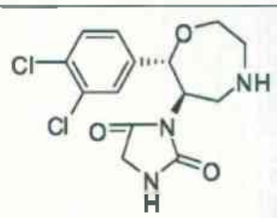
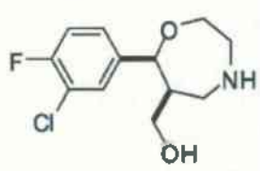
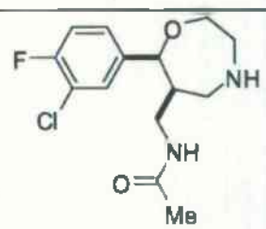
673

[Tabla 1-59]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
270	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]piridin-3-sulfonamida		3HCl	402.1
271	N-[(6S,7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]sulfamida		HCl	340.1
272	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N-metilsulfamida		HCl	354.2
273	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N'-metilsulfamida		HCl	354.1
274	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N'-etilsulfamida		HCl	368.0

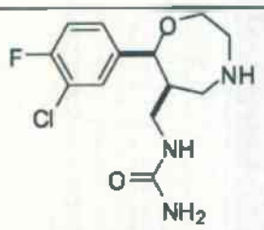
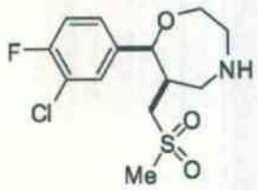
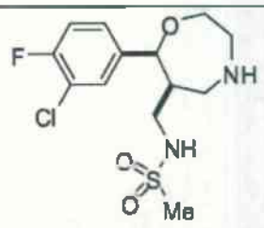
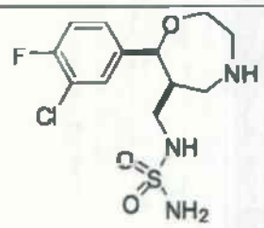
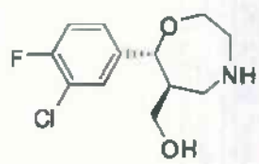
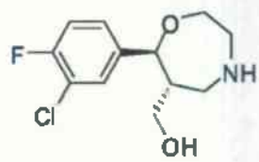
674

[Tabla 1-60]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
275	N-ciclopropil-N'-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]sulfamida		HCl	380.0
276	1-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]imidazolidin-2.4-diona		HCl	344.3
277	3-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]imidazolidin-2.4-diona		HCl	344.3
278	[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	260.3
279	N-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	301.3

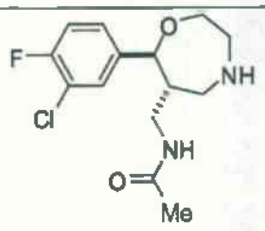
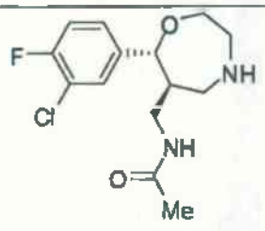
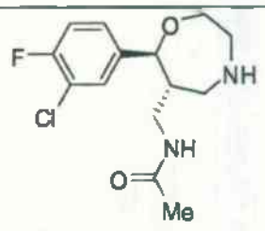
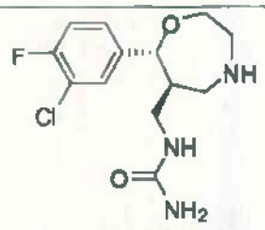
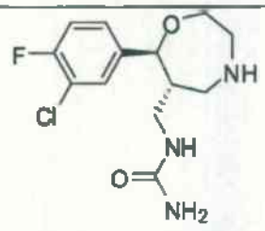
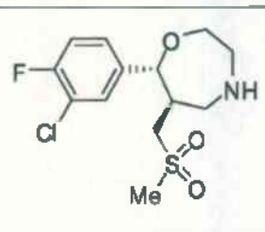
675

[Tabla 1-61]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
280	1-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		HCl	302.3
281	(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	322.3
282	N-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	337.3
283	N-{[(6RS,7RS)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	338.3
284	[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		Fumarato ato	260.3
285	[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		Fumarato fumarato	260.3

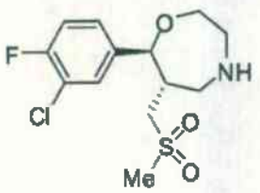
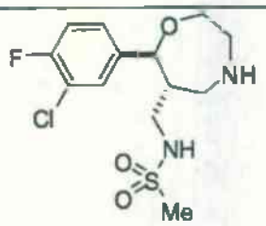
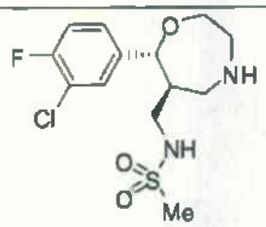
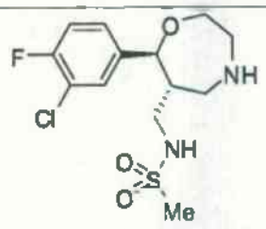
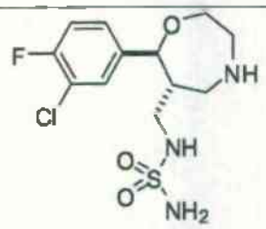
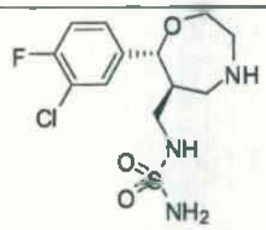
676

[Tabla 1-62]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
286	N-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	301.4
287	N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		1/2 Fumarato	301.1
288	N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		1/2 Fumarato	301.0
289	1-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		Fumarato	302.0
290	1-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}urea		Fumarato	302.0
291	(6R,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	322.0

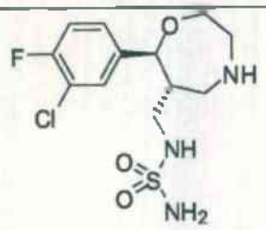
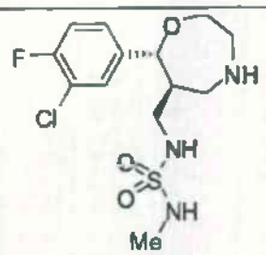
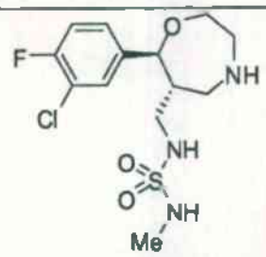
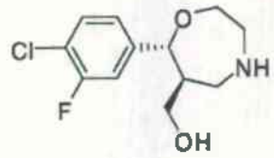
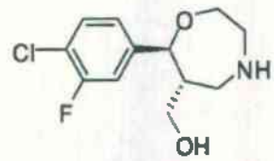
677

[Tabla 1-63]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
292	(6S,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	322.0
293	N-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	337.3
294	N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	337.0
295	N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	337.1
296	N-{[(6RS,7SR)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	338.3
297	N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	338.0

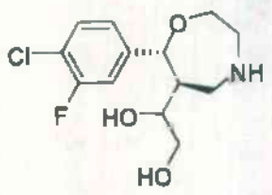
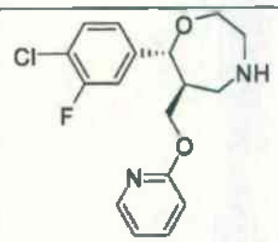
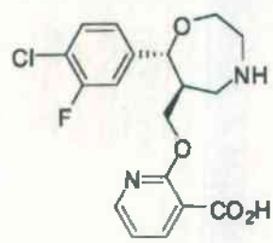
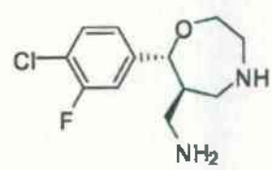
678

[Tabla 1-64]

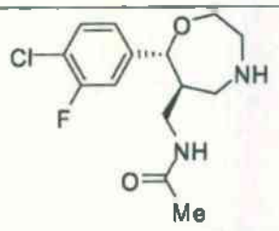
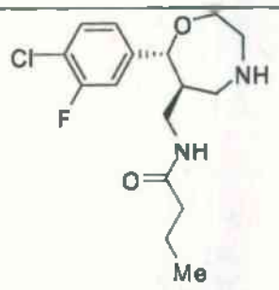
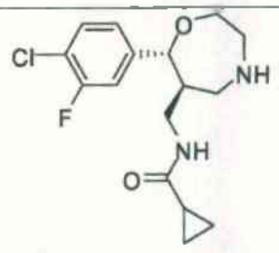
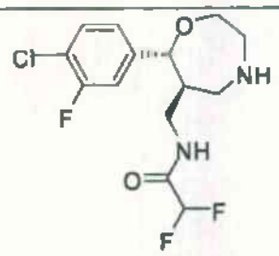
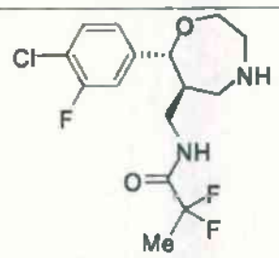
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
298	N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}sulfamida		HCl	338.0
299	N-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N'-metilsulfamida		HCl	352.0
300	N-{[(6R,7S)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N'-metilsulfamida		HCl	352.0
301	[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	260.3
302	[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	260.3

679

[Tabla 1-65]

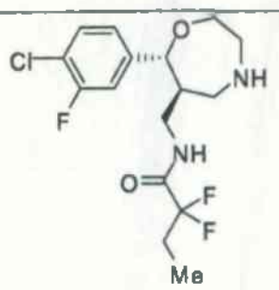
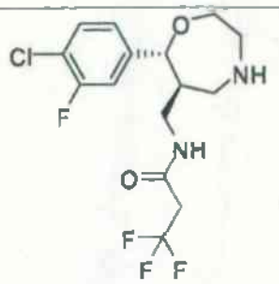
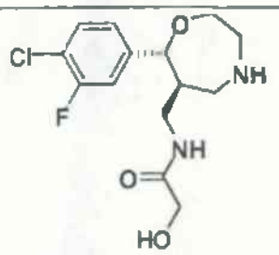
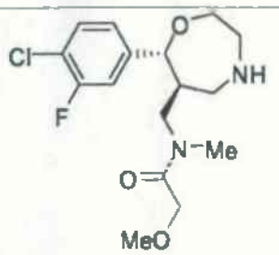
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
303	1-[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etano-1,2-diol (tiempo de retención corto)		HCl	290.3
304	1-[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etano-1,2-diol (tiempo de retención largo)		HCl	290.3
305	(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(piridin-2-iloxi)metil]-1,4-oxazepano		HCl	337.1
306	ácido 2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-carboxílico		HCl	381.1
307	1-[(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanamina		2HCl	259.0

[Tabla 1-66]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
308	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida		HCl	301.3
309	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}butanamida		HCl	329.2
310	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-ciclopropancarboxamida		HCl	327.2
311	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2.2-difluoroacetamida		HCl	337.3
312	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2.2-difluoropropanamida		amina libre	351.2

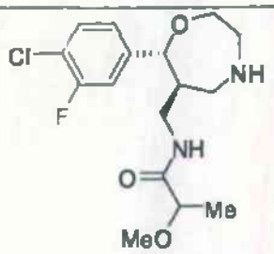
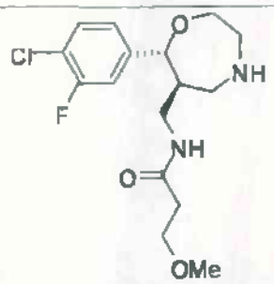
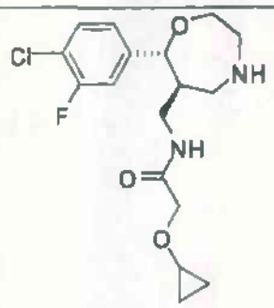
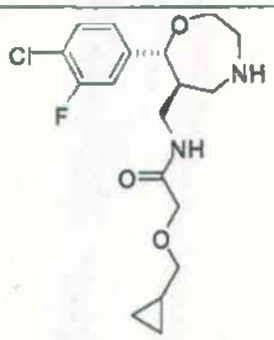
681

[Tabla 1-67]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
313	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2.2-difluorobutanamida		HCl	365.2
314	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3.3,3-trifluoropropanamida		HCl	369.2
315	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxiacetamida		HCl	318.2
316	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxi-N-metilacetamida		HCl	345.2

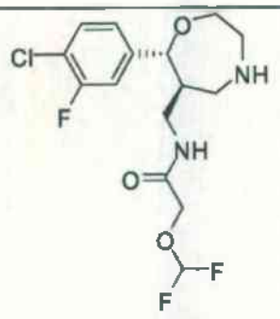
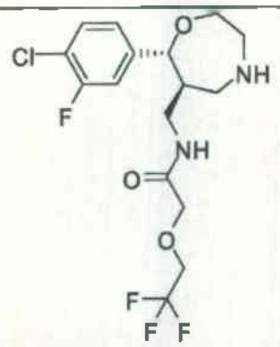
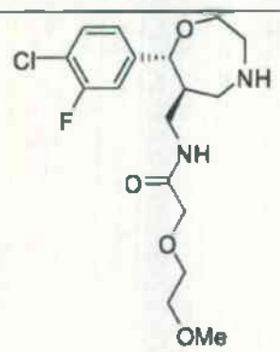
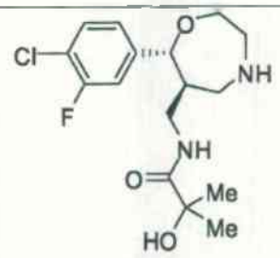
682

[Tabla 1-68]

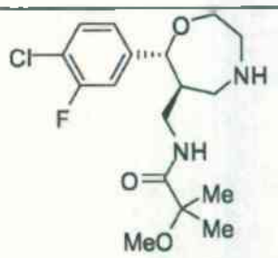
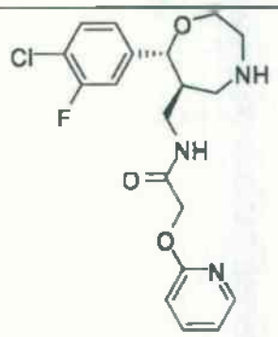
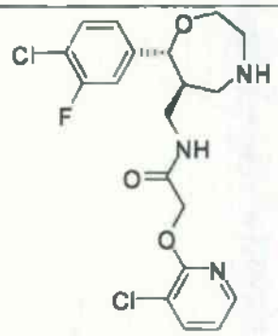
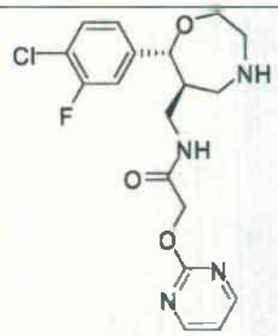
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
317	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxipropanamida		HCl	345.2
318	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-metoxipropanamida		HCl	345.4
319	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(ciclopropiloxi)-acetamida		HCl	357.2
320	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(ciclopropilmetoxi)-acetamida		HCl	371.0

683

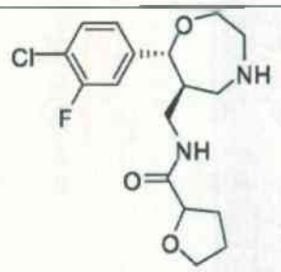
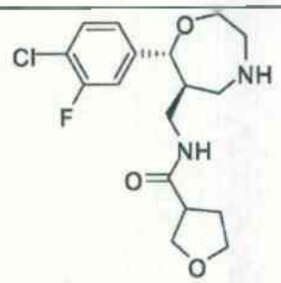
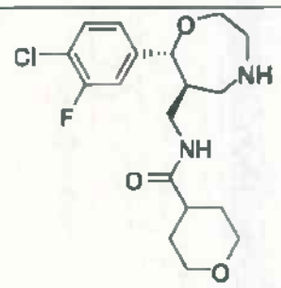
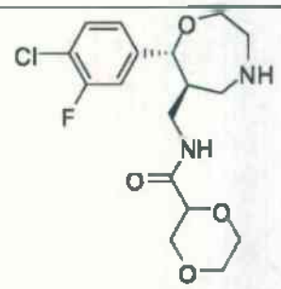
[Tabla 1-69]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
321	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(difluorometoxi)-acetamida		HCl	367.1
322	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2.2,2-trifluoroetoxi)-acetamida		HCl	399.2
323	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-metoxietoxi)acetamida		HCl	375.1
324	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-hidroxi-2-metilpropanamida		HCl	345.1

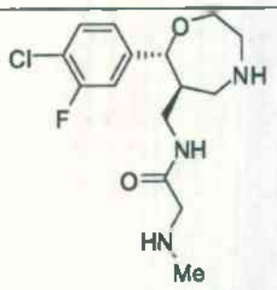
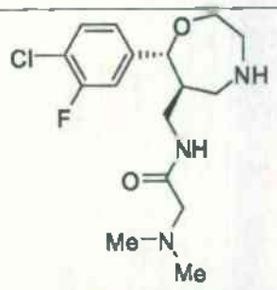
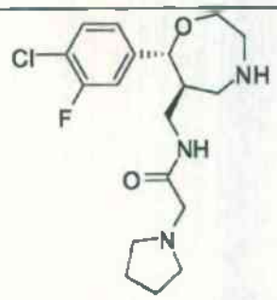
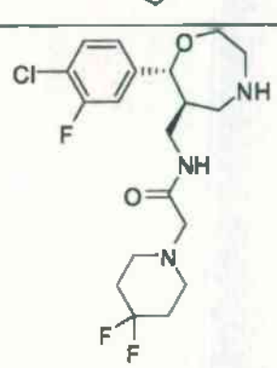
[Tabla 1-70]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
325	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxi-2-metilpropanamida		HCl	359.2
326	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(piridin-2-iloxi)acetamida		HCl	394.3
327	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]acetamida		HCl	428.0
328	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(pirimidin-2-iloxi)acetamida		HCl	395.2

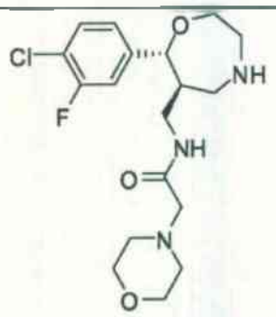
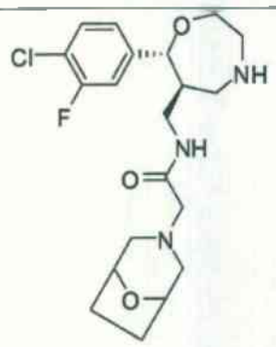
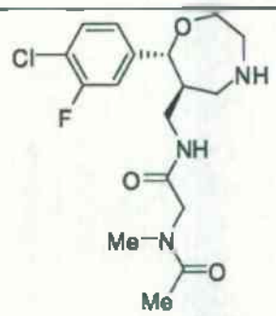
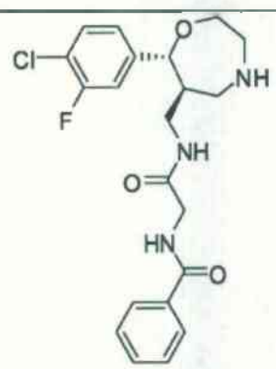
[Tabla 1-71]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
329	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-metil}tetrahidrofuran-2-carboxamida		HCl	357.4
330	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-metil}tetrahidrofuran-3-carboxamida		HCl	357.1
331	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida		HCl	371.3
332	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,4-dioxan-2-carboxamida		HCl	373.0

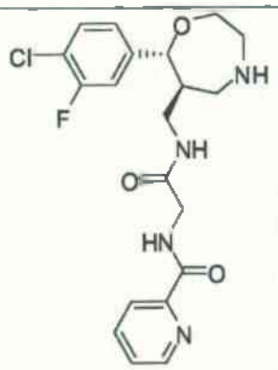
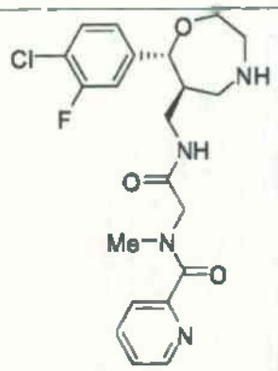
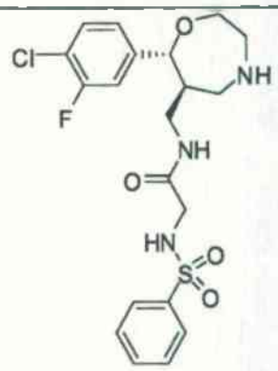
[Tabla 1-72]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
333	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilamino)acetamida		2HCl	330.1
334	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(dimetilamino)-acetamida		2HCl	344.1
335	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(pirrolidin-1-il)acetamida		2HCl	370.1
336	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamida		2HCl	420.2

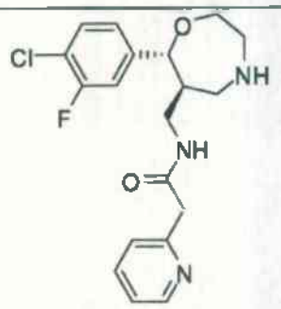
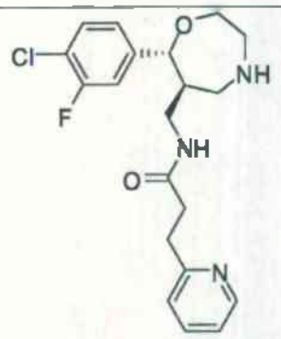
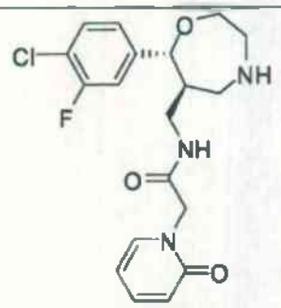
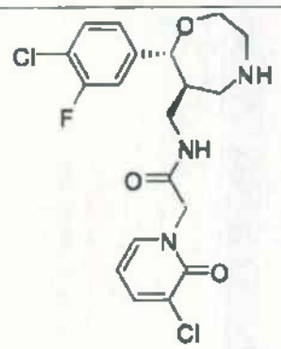
[Tabla 1-73]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
337	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(morfolin-4-il)acetamida		2HCl	386.3
338	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)acetamida		2HCl	412.1
339	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-N-metilacetamida		HCl	372.1
340	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]benzamida		HCl	420.2

[Tabla 1-74]

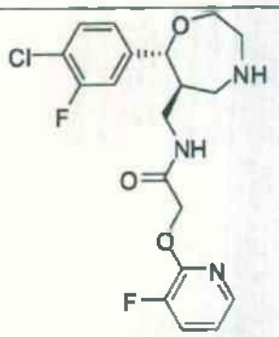
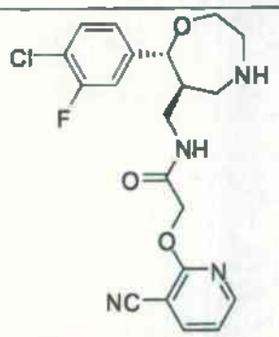
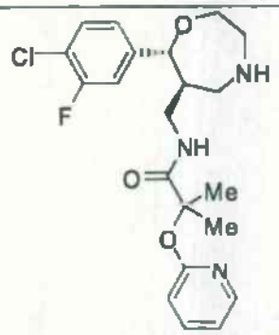
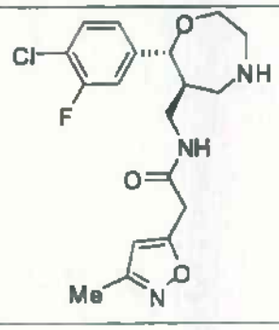
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
341	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]piridin-2-carboxamida		HCl	421.2
342	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-2-oxoetil]-N-metilpiridin-2-carboxamida		HCl	435.2
343	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(fenilsulfonil)-amino]acetamida		HCl	456.1

[Tabla 1-75]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
344	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(piridin-2-il)acetamida		HCl	378.4
345	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(piridin-2-il)propanamida		HCl	392.2
346	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamida		HCl	394.1
347	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(3-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetamida		HCl	428.0

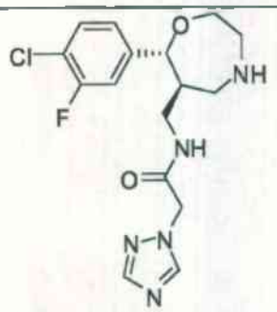
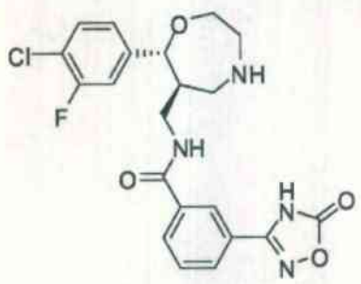
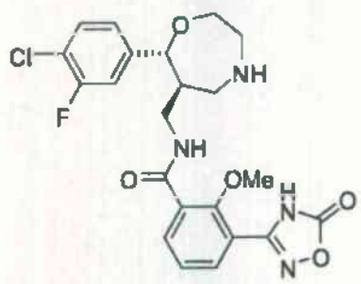
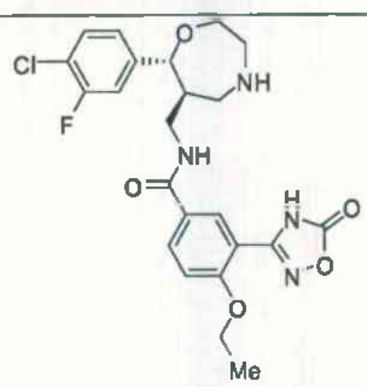
690

[Tabla 1-76]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
348	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(3-fluoropiridin-2-il)oxi]acetamida		amina libre	412.2
349	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]acetamida		amina libre	419.0
350	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metil-2-(piridin-2-iloxi)propanamida		amina libre	422.2
351	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida		HCl	382.0

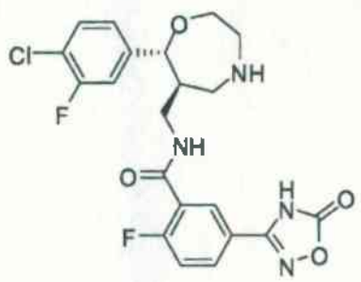
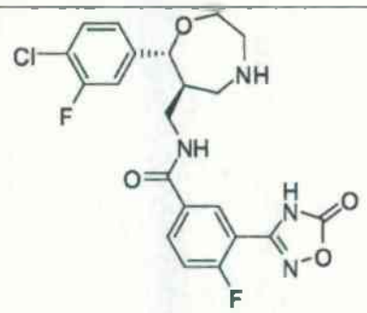
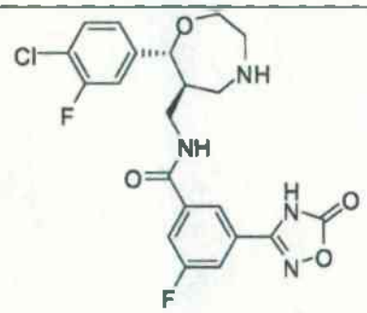
691

[Tabla 1-77]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
352	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida		3HCl	368.0
353	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	447.1
354	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxi-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	476.9
355	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-etoxi-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	491.0

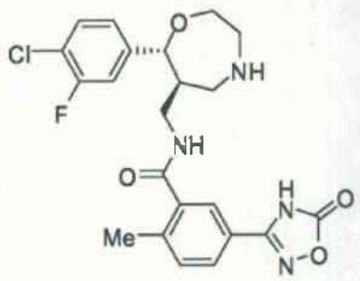
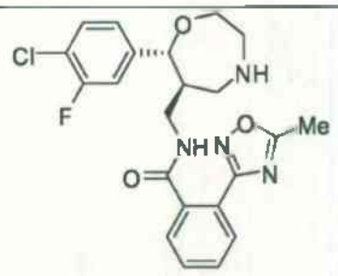
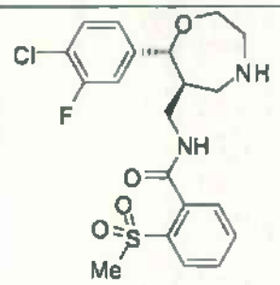
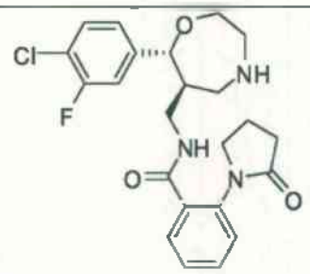
692

[Tabla 1-78]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
356	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	465.1
357	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	465.1
358	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	465.1
359	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	464.9

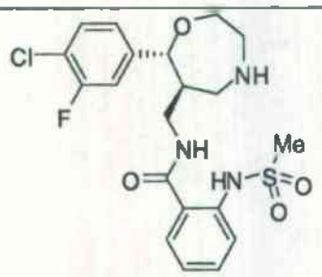
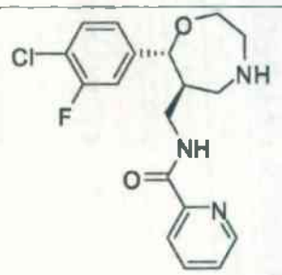
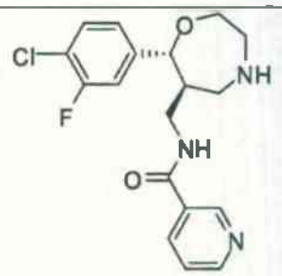
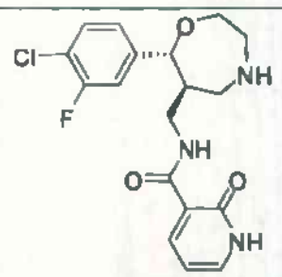
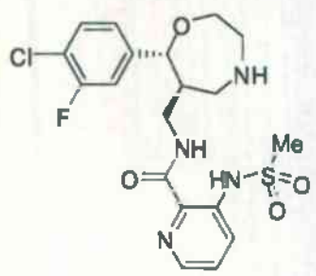
693

[Tabla 1-79]

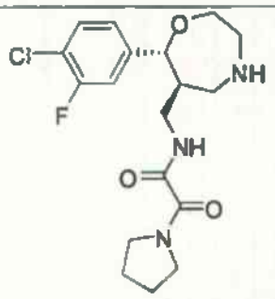
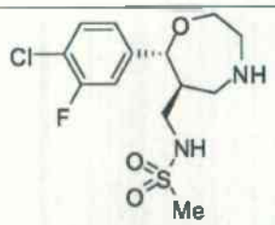
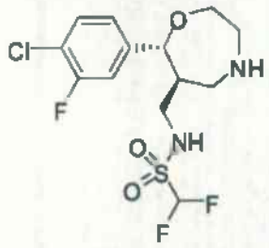
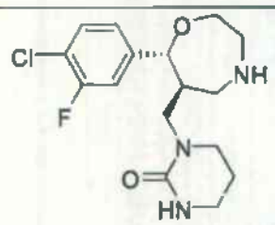
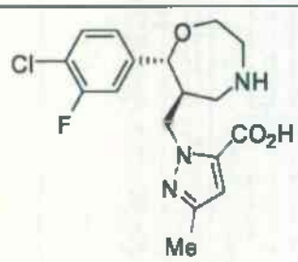
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
360	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	461.2
361	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	445.2
362	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(metilsulfonil)-benzamida		HCl	441.2
363	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida		HCl	446.2

694

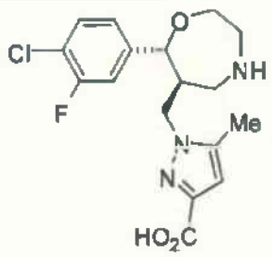
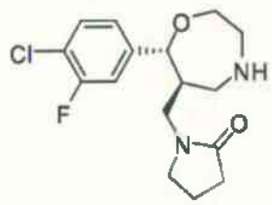
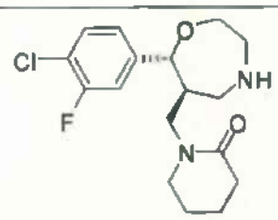
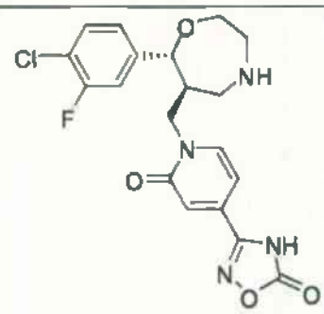
[Tabla 1-80]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
364	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[(metilsulfonil)-amino]benzamida		HCl	456.2
365	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2-carboxamida		HCl	364.3
366	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-3-carboxamida		HCl	364.3
367	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida		HCl	380.2
368	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-[(metilsulfonil)-amino]piridin-2-carboxamida		HCl	457.3

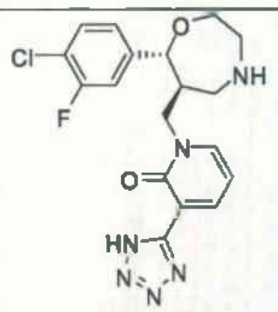
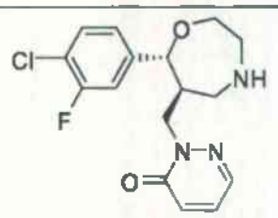
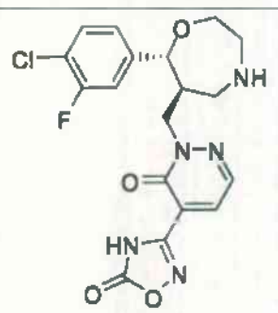
[Tabla 1-81]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
369	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)acetamida		HCl	384.4
370	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida		HCl	337.3
371	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,1-difluorometansulfonamida		HCl	373.0
372	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-metil}tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona		HCl	342.2
373	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico		HCl	368.3

[Tabla 1-82]

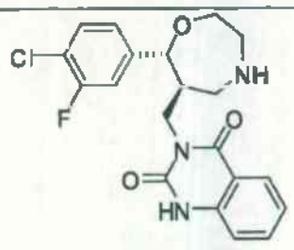
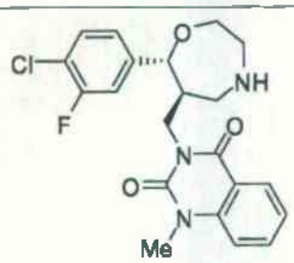
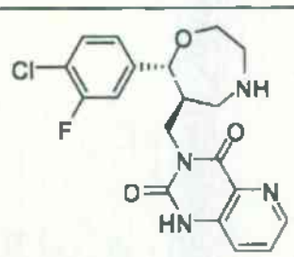
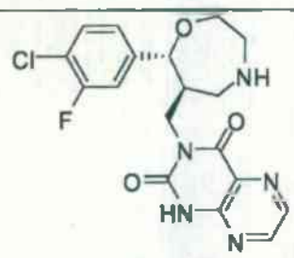
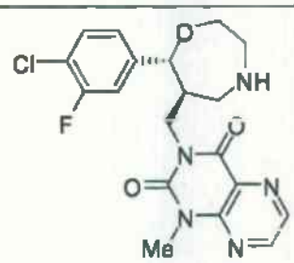
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
374	ácido 1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico		HCl	368.3
375	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirrolidin-2-ona		HCl	327.2
376	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piperidin-2-ona		HCl	341.1
377	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	421.3
378	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	418.1

[Tabla 1-83]

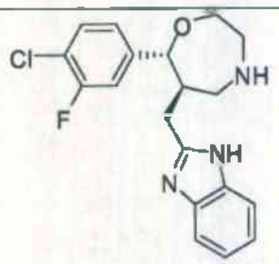
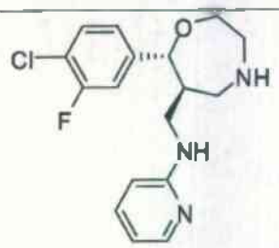
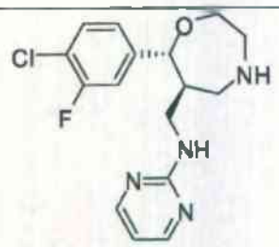
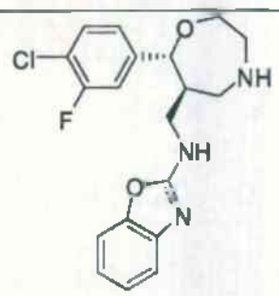
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
379	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	420.1
380	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona		amina libre	405.1
381	2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridazin-3(2H)-ona		HCl	338.2
382	2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona		HCl	422.3

698

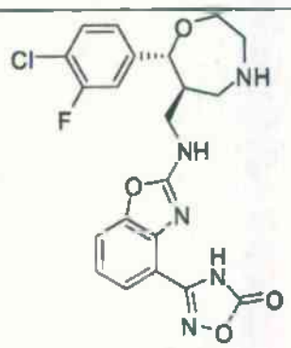
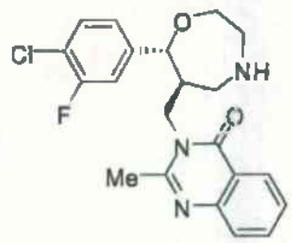
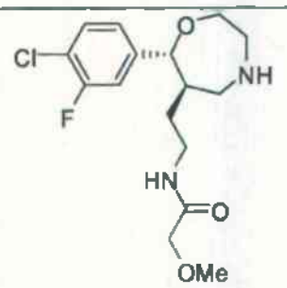
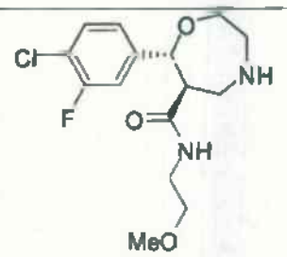
[Tabla 1-84]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
383	3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}quinazolin-2,4(1H,3H)-diona		HCl	404.3
384	3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona		HCl	418.3
385	3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirido[3.2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona		HCl	405.2
386	3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pteridin-2,4(1H,3H)-diona		HCl	406.3
387	3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1-metilpteridin-2,4(1H,3H)-diona		HCl	420.4

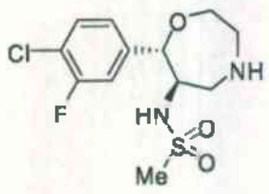
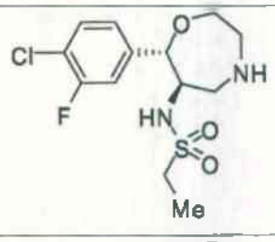
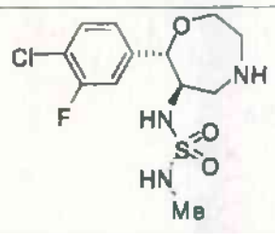
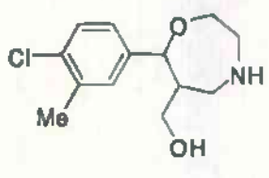
[Tabla 1-85]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
388	2-{[(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1H-bencimidazol		HCl	360.1
389	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2-amina		2HCl	336.1
390	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}pirimidin-2-amina		HCl	337.1
391	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,3-benzoxazol-2-amina		HCl	376.3

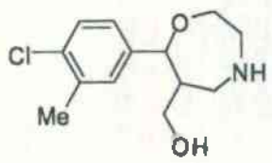
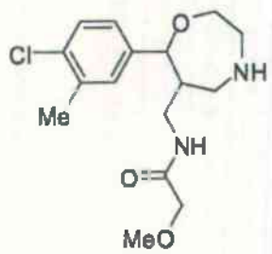
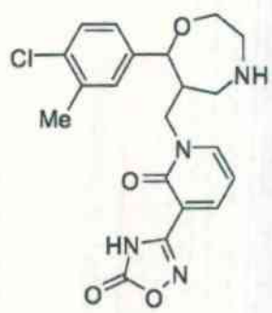
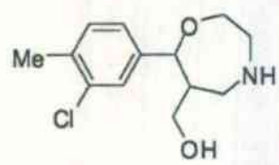
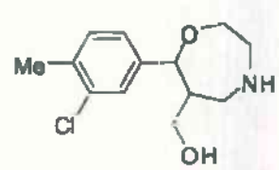
[Tabla 1-86]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
392	3-[2-({[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}amino)-1,3-benzoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	460.3
393	3-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metilquinazolin-4(3H)-ona		HCl	402.1
394	N-{2-[(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etil}-2-metoxiacetamida		HCl	345.2
395	(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	331.0

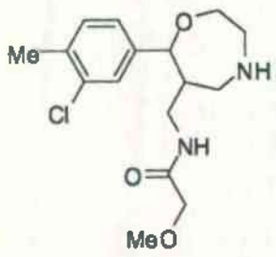
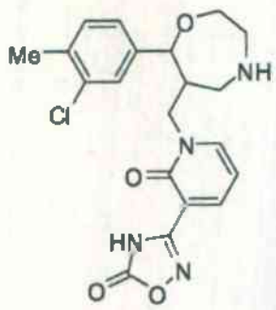
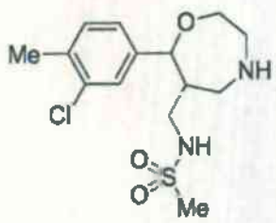
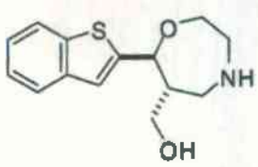
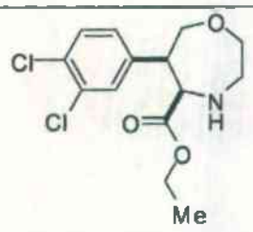
[Tabla 1-87]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
396	(6R,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-metoxi-N-metil-1,4-oxazepan-6-carboxamida		HCl	317.3
397	N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida		amina libre	287.2
398	N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metansulfonamida		HCl	323.3
399	N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]etansulfonamida		HCl	337.0
400	N-[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N'-metilsulfamida		HCl	337.9
401	[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)		HCl	256.0

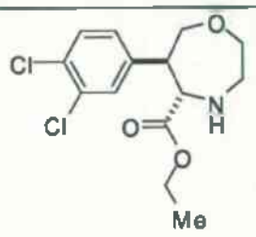
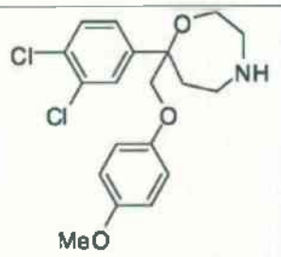
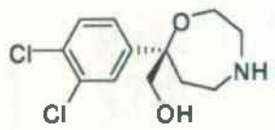
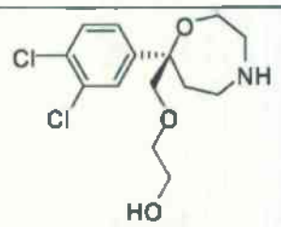
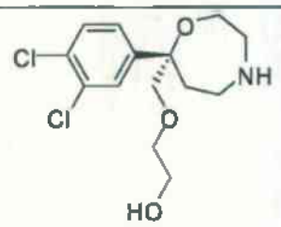
[Tabla 1-88]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
402	[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)		HCl	256.0
403	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida (derivado del compuesto del Ejemplo 401)		HCl	327.4
404	1-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona (derivado del compuesto del Ejemplo 401)		HCl	417.2
405	[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)		HCl	256.3
406	[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)		HCl	256.0

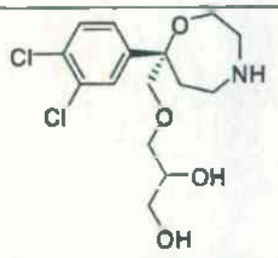
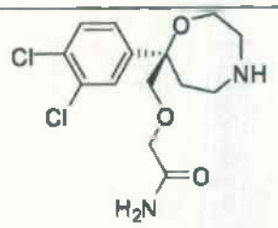
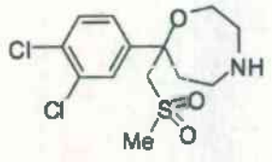
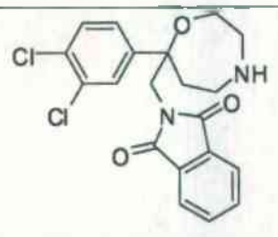
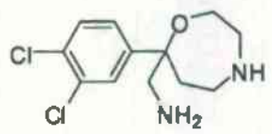
[Tabla 1-89]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
407	N-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida (derivado del compuesto del Ejemplo 405)		HCl	327.4
408	1-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona (derivado del compuesto del Ejemplo 405)		HCl	417.2
409	N-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida (derivado del compuesto del Ejemplo 405)		HCl	333.2
410	[(6RS,7SR)-7-(1-benzotiofen-2-il)-1,4-oxazepan-6-il]metanol		HCl	264.2
411	(5RS,6RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-carboxilato de etilo		HCl	318.1

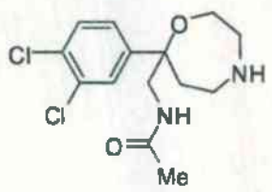
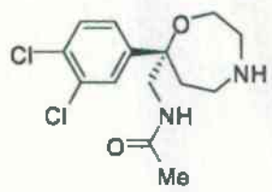
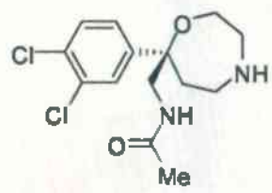
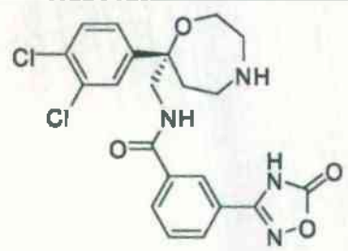
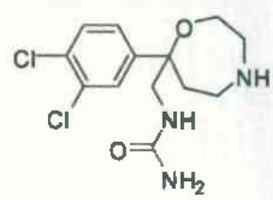
[Tabla 1-90]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
412	(5RS,6SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-5-carboxilato de etilo		HCl	318.2
413	(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepano		HCl	382.1
414	[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.1
415	2-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol		HCl	320.1
416	2-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol		HCl	320.1

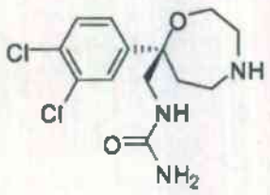
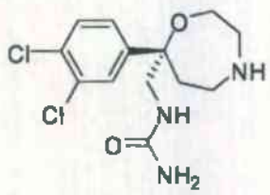
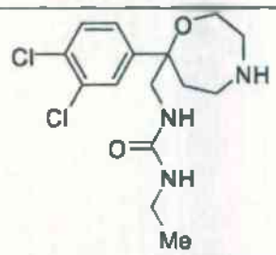
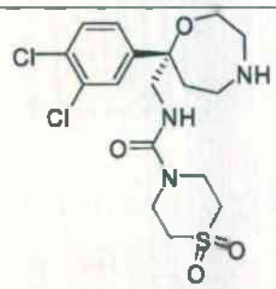
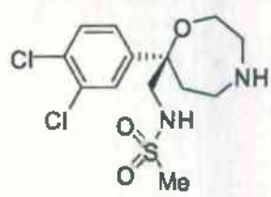
[Tabla 1-91]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
417	3-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}propano-1,2-diol		HCl	350.1
418	2-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acetamida		HCl	333.1
419	(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	338.2
420	2-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1H-isoindol-1.3(2H)-diona		HCl	405.1
421	1-[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanamina		HCl	275.2

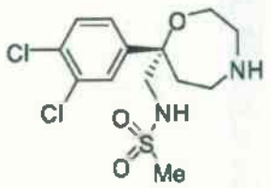
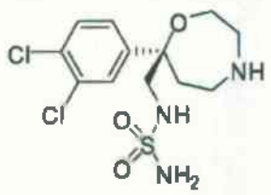
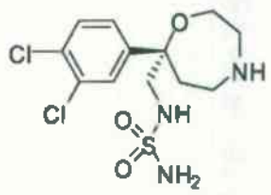
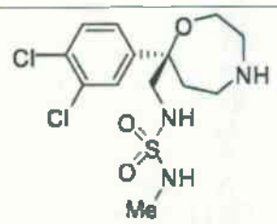
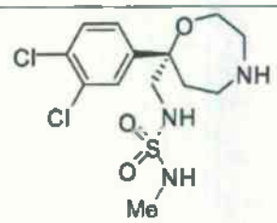
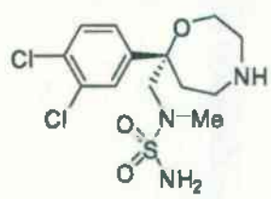
[Tabla 1-92]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
422	N-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida		HCl	317.2
423	N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida		Fumarato ato	317.0
424	N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida		Fumarato ato	317.0
425	N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		HCl	463.0
426	1-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea		HCl	318.2

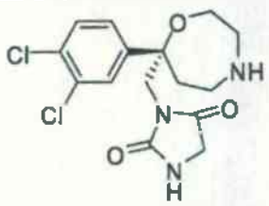
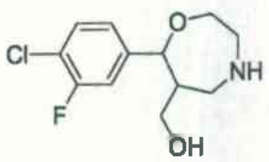
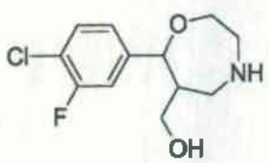
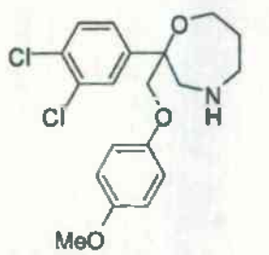
[Tabla 1-93]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
427	1-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea		HCl	318.1
428	1-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}urea		HCl	318.1
429	1-{[(7RS)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-etilurea		HCl	346.3
430	1,1-dióxido de N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}tiomorfolin-4-carboxamida		HCl	436.2
431	N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.0

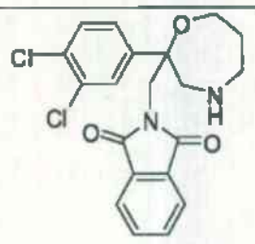
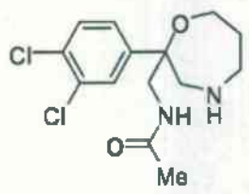
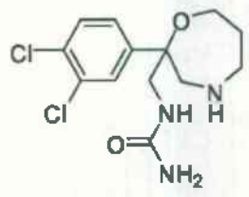
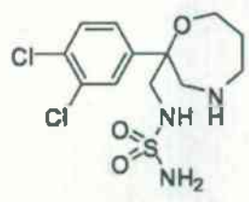
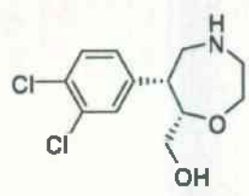
[Tabla 1-94]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
432	N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.0
433	N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida		amina libre	353.9
434	N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}sulfamida		amina libre	354.1
435	N-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N'-metilsulfamida		HCl	368.0
436	N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N'-metilsulfamida		amina libre	368.0
437	N-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilsulfamida		amina libre	368.0

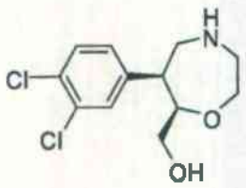
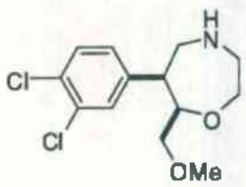
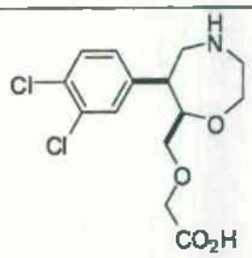
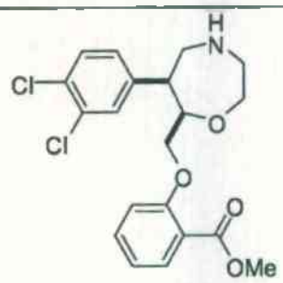
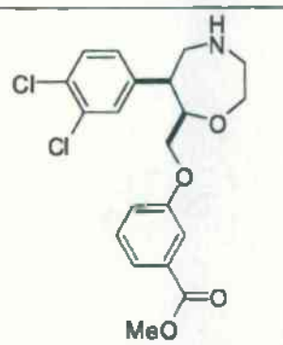
[Tabla 1-95]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
438	3-{[(7R)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-metil}imidazolidin-2,4-diona		HCl	358.3
439	3-{[(7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-metil}imidazolidin-2,4-diona		HCl	358.1
440	[(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención corto)		HCl	260.2
441	[(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metanol (tiempo de retención largo)		HCl	260.2
442	(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,4-oxazepano		HCl	382.3

[Tabla 1-96]

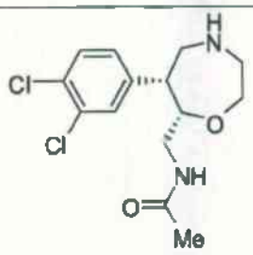
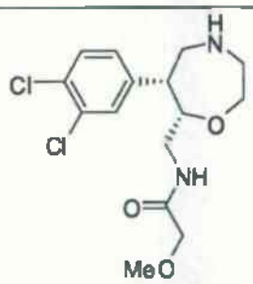
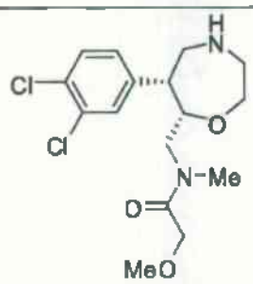
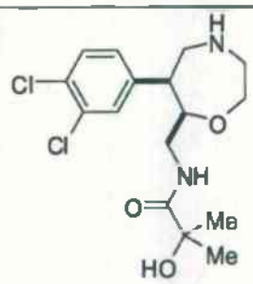
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
443	2-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}-1H-isoindol-1.3(2H)-diona		HCl	405.1
444	N-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}acetamida		HCl	316.9
445	1-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}urea		HCl	318.1
446	N-{[(2RS)-2-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}sulfamida		HCl	353.9
447	[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.2

[Tabla 1-97]

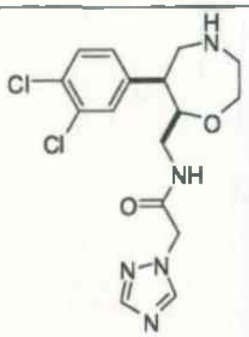
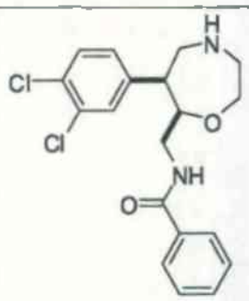
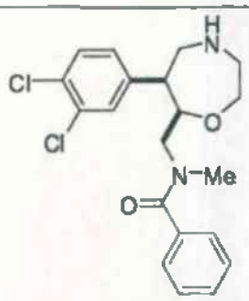
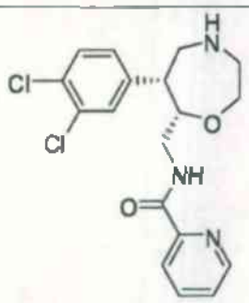
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
448	[(6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.2
449	(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(metoximetil)-1,4-oxazepano		HCl	290.0
450	ácido {[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético		HCl	334.3
451	2-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo		HCl	410.0
452	3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo		HCl	410.2

712

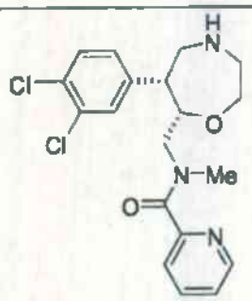
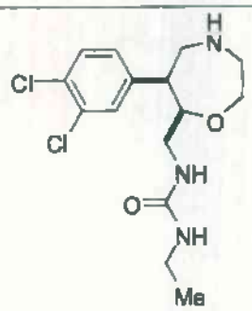
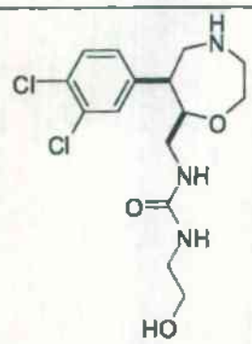
[Tabla 1-98]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
453	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida		HCl	317.0
454	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxiacetamida		HCl	347.3
455	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxi-N-metilacetamida		HCl	361.3
456	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-hidroxi-2-metilpropanamida		HCl	361.1

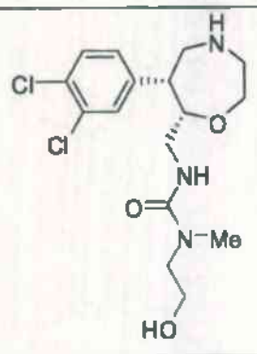
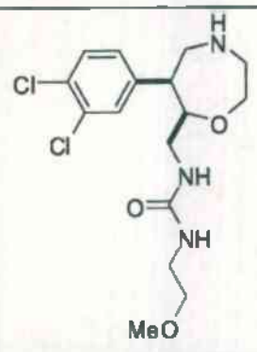
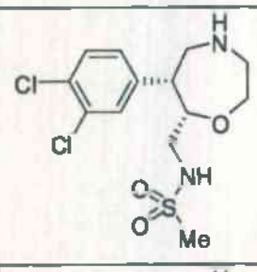
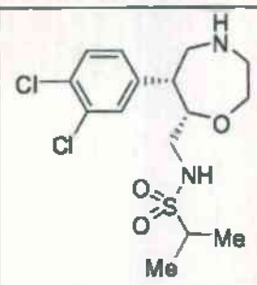
[Tabla 1-99]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
457	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida		HCl	384.2
458	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}benzamida		HCl	379.3
459	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilbenzamida		HCl	393.1
460	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridin-2-carboxamida		HCl	380.0

[Tabla 1-100]

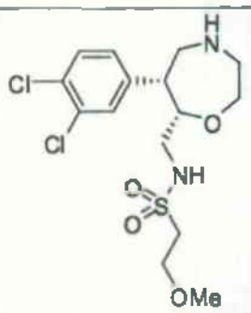
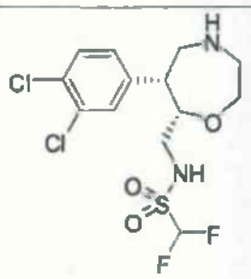
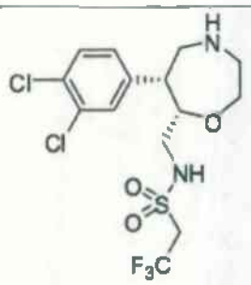
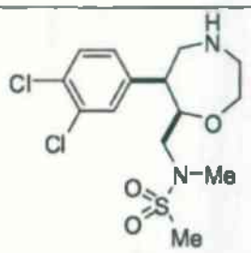
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
461	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilpiridin-2-carboxamida		HCl	394.1
462	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-etilurea		HCl	346.0
463	3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1,1-dimetilurea		HCl	346.1
464	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(2-hidroxietil)urea		HCl	362.3

[Tabla 1-101]

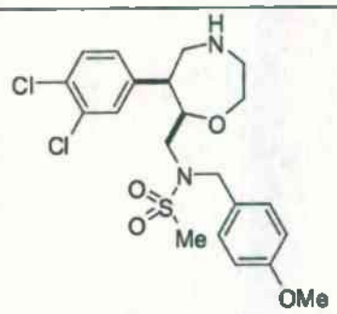
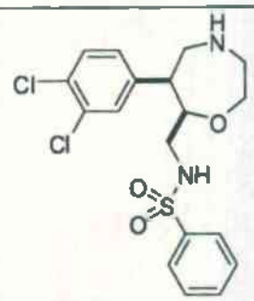
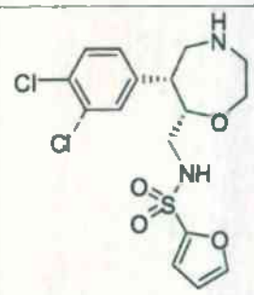
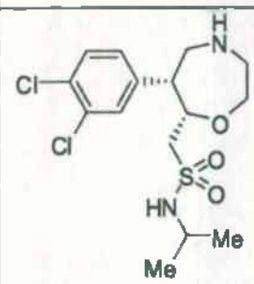
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
465	3-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1-(2-hidroxietil)-1-metilurea		HCl	376.1
466	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(2-metoxietil)urea		HCl	376.3
467	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.0
468	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}propan-2-sulfonamida		HCl	381.2

716

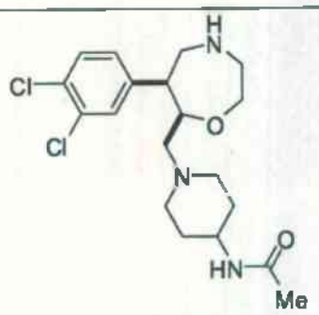
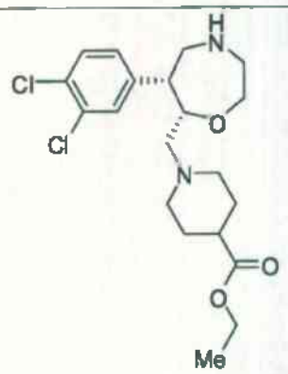
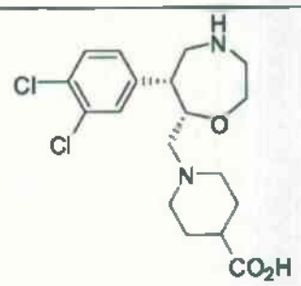
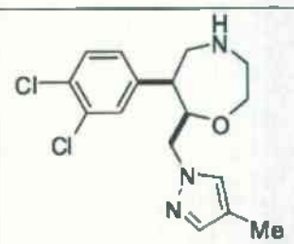
[Tabla 1-102]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
469	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxietansulfonamida		HCl	397.1
470	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-1,1-difluorometansulfonamida		HCl	389.0
471	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2,2,2-trifluoroetansulfonamida		HCl	421.3
472	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-metilmetansulfonamida		HCl	367.3

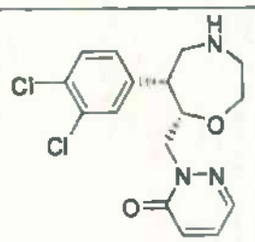
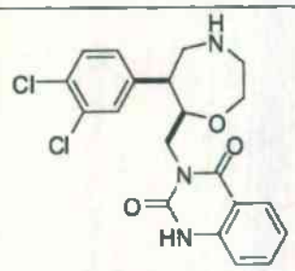
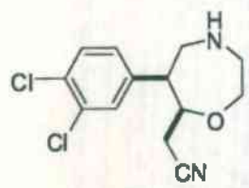
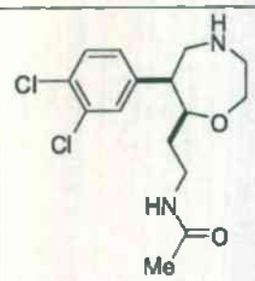
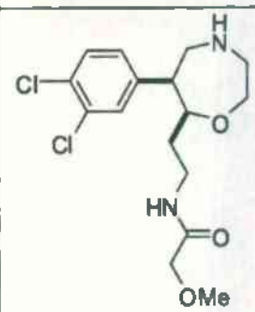
[Tabla 1-103]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
473	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-N-(4-metoxibencil)-metansulfonamida		HCl	473.2
474	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-bencensulfonamida		HCl	415.1
475	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}furan-2-sulfonamida		HCl	405.2
476	1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-N-(1-metiletil)-metansulfonamida		HCl	381.2

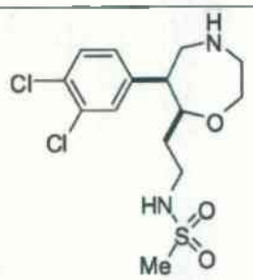
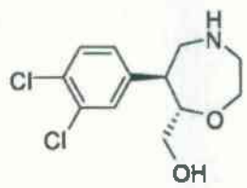
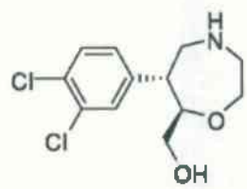
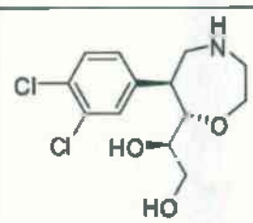
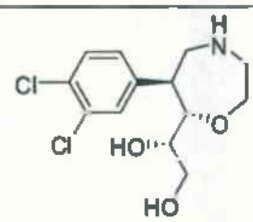
[Tabla 1-104]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
477	N-(1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-il)acetamida		2HCl	400.2
478	etil 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxilato		2HCl	415.2
479	ácido 1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-carboxílico		2HCl	387.2
480	(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepano		HCl	340.1

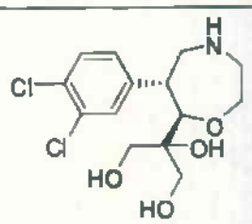
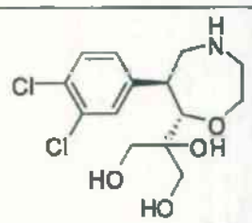
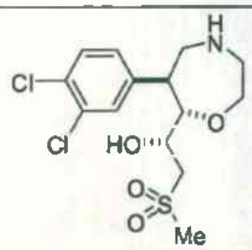
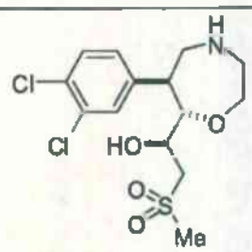
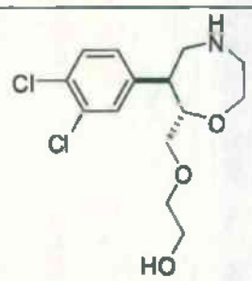
[Tabla 1-105]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
481	2-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridazin-3(2H)-ona		HCl	354.2
482	3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}quinazolin-2.4(1H,3H)-diona		HCl	420.1
483	[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]acetonitrilo		HCl	285.2
484	N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}acetamida		HCl	331.1
485	N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}-2-metoxiacetamida		HCl	361.1

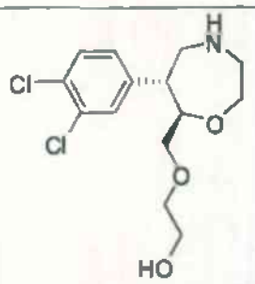
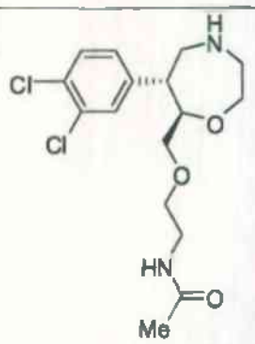
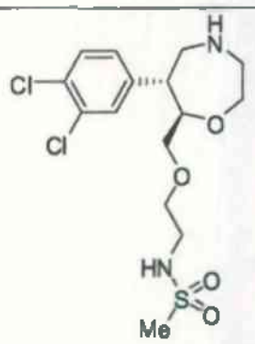
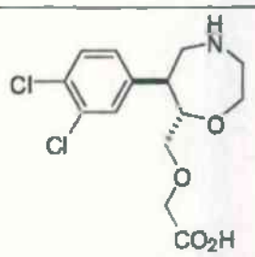
[Tabla 1-106]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
486	N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}-metansulfonamida		HCl	367.1
487	[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.1
488	[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metanol		HCl	276.1
489	(1R)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.0
490	(1S)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.1

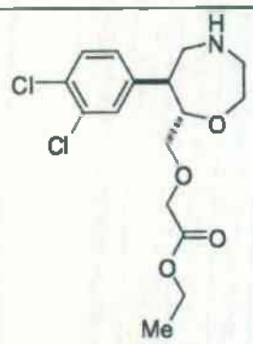
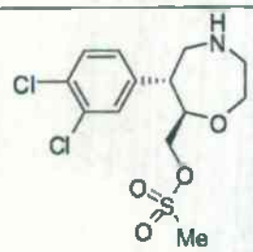
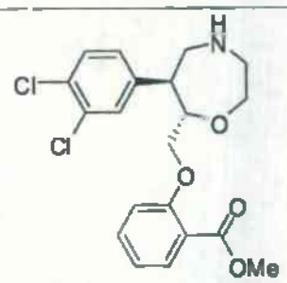
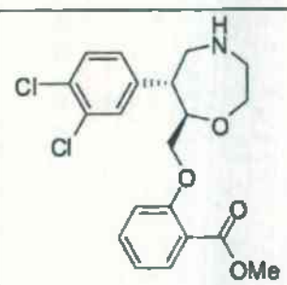
[Tabla 1-107]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
491	2-[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propan-1,2,3-triol		HCl	336.0
492	2-[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propan-1,2,3-triol		HCl	335.9
493	(1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-2-(metilsulfonil)etanol		HCl	367.9
494	(1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]-2-(metilsulfonil)etanol		HCl	367.9
495	2-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol		HCl	320.0

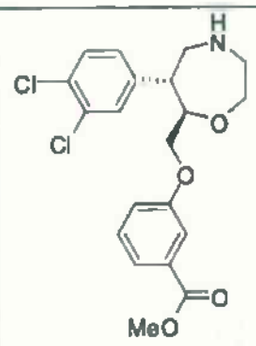
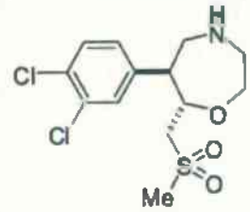
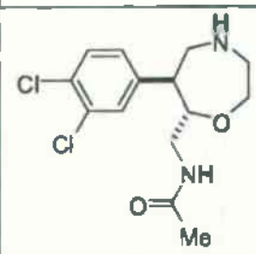
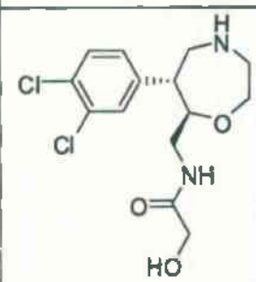
[Tabla 1-108]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
496	2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etanol		HCl	320.1
497	N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etil)-acetamida		HCl	361.1
498	N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}etil)-metansulfonamida		HCl	397.1
499	ácido {[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acético		HCl	332.2

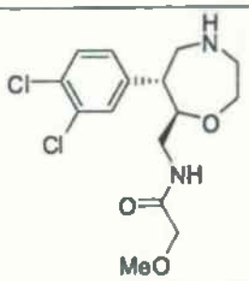
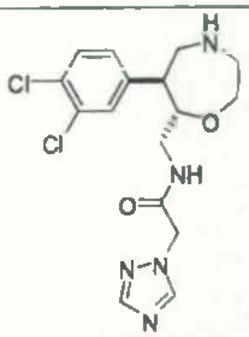
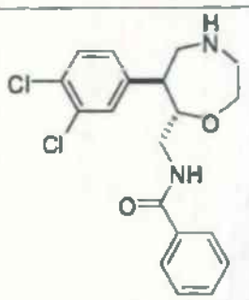
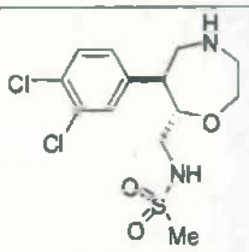
[Tabla 1-109]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
500	{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}acetato de etilo		HCl	362.0
501	[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil metansulfonato		HCl	354.2
502	2-{[(6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo		HCl	410.0
503	2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo		HCl	410.3

[Tabla 1-110]

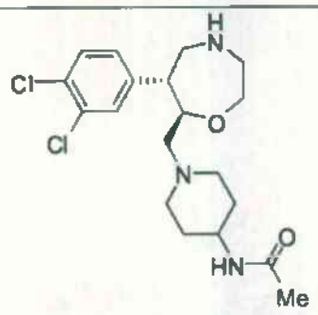
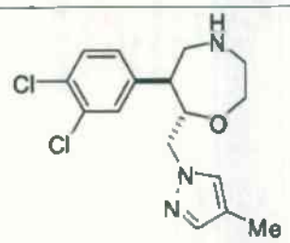
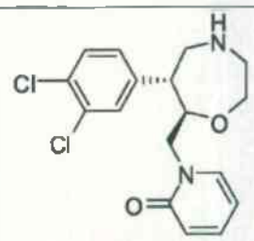
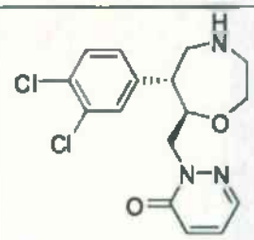
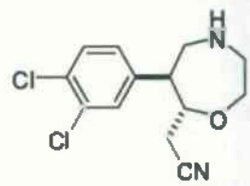
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
504	3-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metoxi}benzoato de metilo		HCl	410.3
505	(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepano		HCl	337.9
506	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}acetamida		HCl	317.0
507	N-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-hidroxiacetamida		HCl	333.4

[Tabla 1-111]

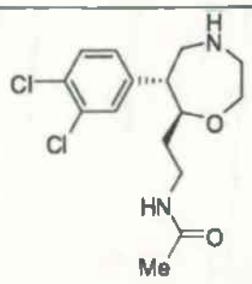
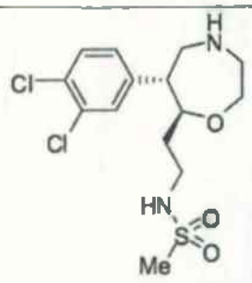
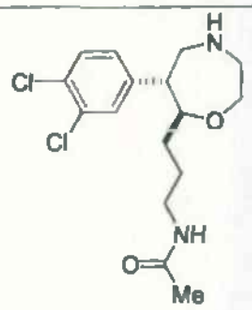
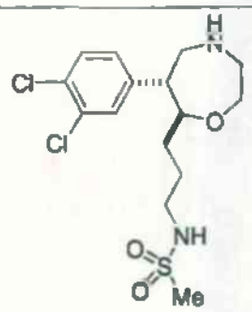
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
508	N-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-metoxiacetamida		HCl	347.3
509	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida		HCl	383.9
510	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}benzamida		HCl	379.1
511	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-metansulfonamida		HCl	353.0

726

[Tabla 1-112]

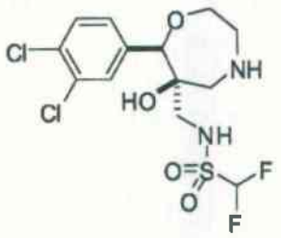
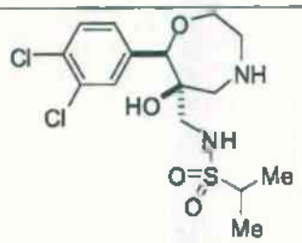
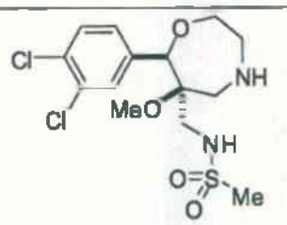
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
512	N-(1-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piperidin-4-il)acetamida		2HCl	400.3
513	(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,4-oxazepano		HCl	340.0
514	1-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridin-2(1H)-ona		HCl	353.0
515	2-{[(6R,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}piridazin-3(2H)-ona		HCl	354.2
516	[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]acetonitrilo		HCl	284.9

[Tabla 1-113]

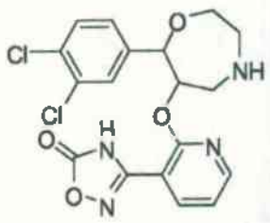
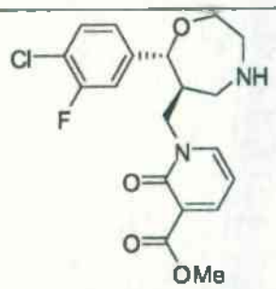
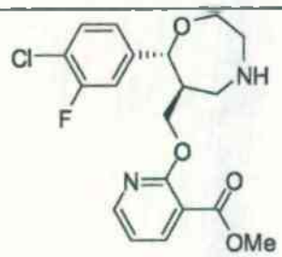
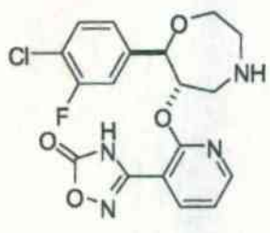
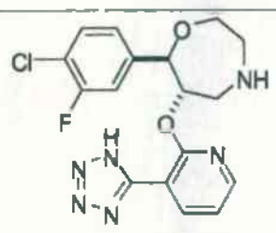
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
517	N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}acetamida		HCl	331.1
518	N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etil}-metansulfonamida		HCl	367.1
519	N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propil}acetamida		HCl	345.2
520	N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]propil}-metansulfonamida		HCl	381.2

728

[Tabla 1-114]

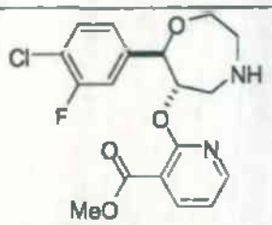
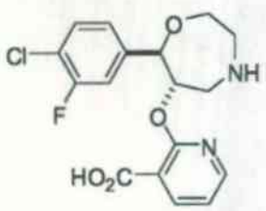
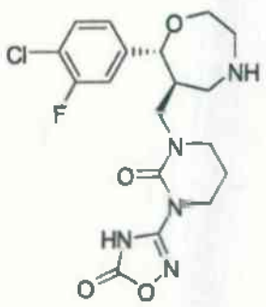
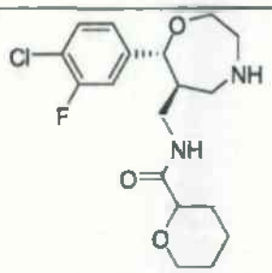
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
521	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-1,1-difluorometansulfonamida		HCl	405.1
522	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}propan-2-sulfonamida		HCl	397.1
523	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}metansulfonamida		HCl	383.1
524	3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (tiempo de retención corto)		HCl	423.1

[Tabla 1-115]

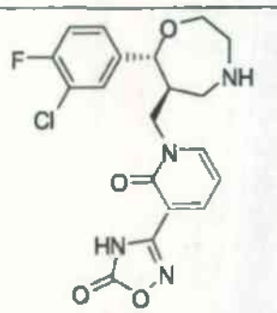
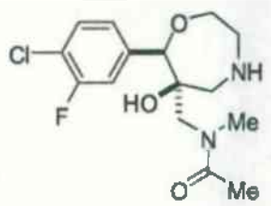
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
525	3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (tiempo de retención largo)		HCl	423.1
526	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo		HCl	395.3
527	2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-carboxilato de metilo		HCl	395.3
528	3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	407.3
529	(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepano		HCl	391.1

730

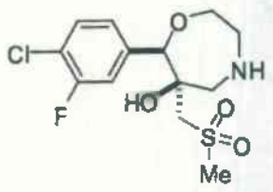
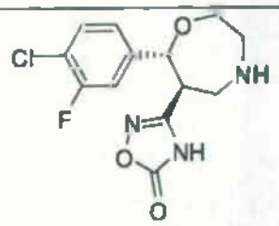
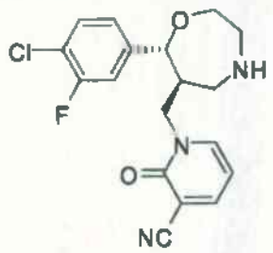
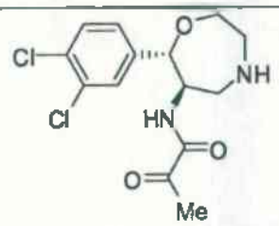
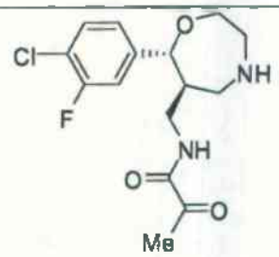
[Tabla 1-116]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
530	2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxilato de metilo		HCl	381.1
531	ácido 2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxílico		HCl	367.3
532	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona		HCl	426.1
533	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida		HCl	371.2

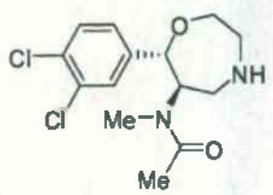
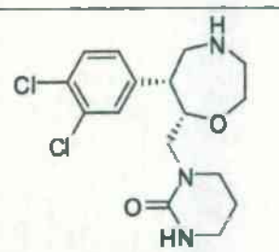
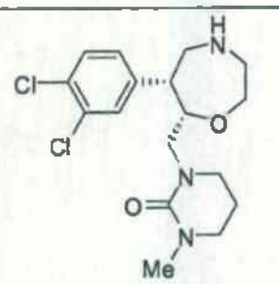
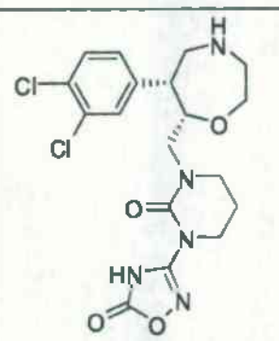
[Tabla 1-117]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
534	3-cloro-1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}piridin-2(1H)-ona		HCl	371.0
535	1-{[(6S,7R)-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	421.1
536	N-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida		HCl	331.1
537	N-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilmetansulfonamida		HCl	367.1

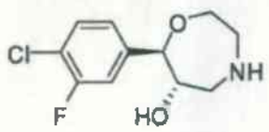
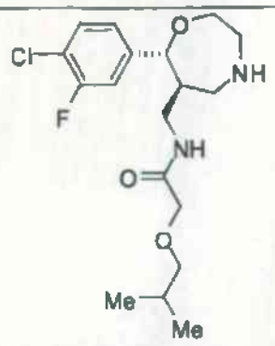
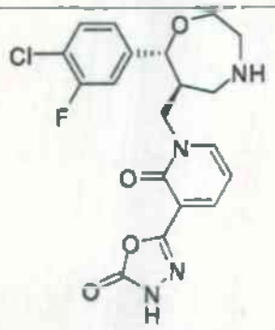
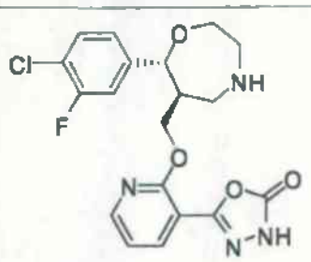
[Tabla 1-118]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
538	(6RS,7RS)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepan-6-ol		HCl	338.0
539	3-[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	314.0
540	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo		HCl	362.2
541	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-2-oxopropanamida		HCl	331.0
542	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxopropanamida		HCl	329.2

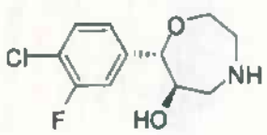
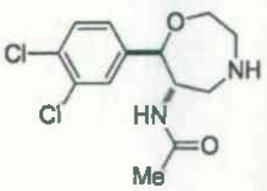
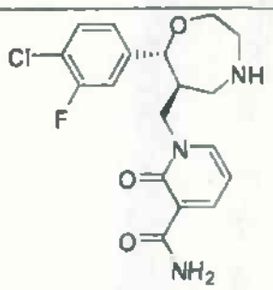
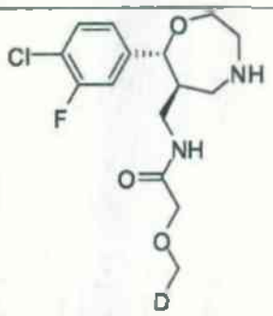
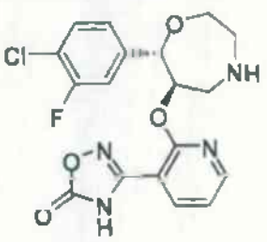
[Tabla 1-119]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
543	N-[(6R,7S)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]-N-metilacetamida		HCl	317.2
544	2-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}-N-metilpiridin-3-carboxamida		HCl	380.1
545	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-tetrahidropirimidin-2(1H)-ona		HCl	358.1
546	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-metil-tetrahidropirimidin-2(1H)-ona		HCl	372.1
547	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona		HCl	442.1

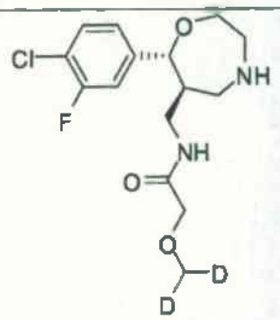
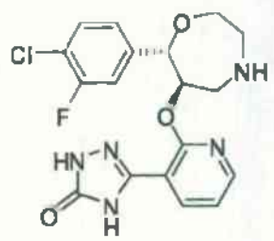
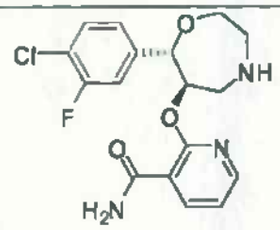
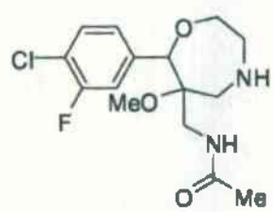
[Tabla 1-120]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
548	(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol		HCl	246.1
549	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-(2-metilpropoxi)acetamida		HCl	373.1
550	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	421.1
551	5-(2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		HCl	421.1

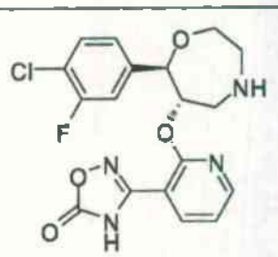
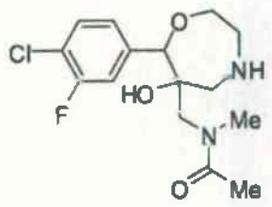
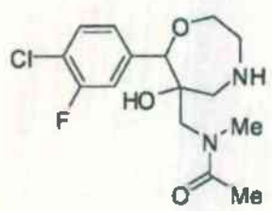
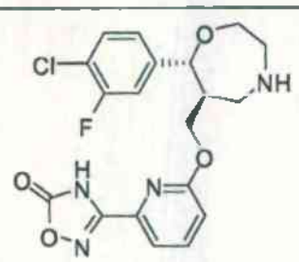
[Tabla 1-121]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
552	(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-ol		HCl	246.1
553	N-[(6RS,7SR)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]acetamida		HCl	303.1
554	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida		HCl	380.0
555	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_1$)metiloxi]-acetamida		HCl	332.2
556	3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	407.2

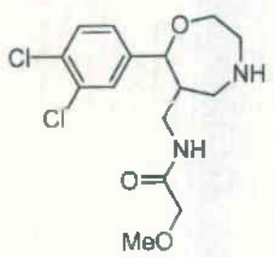
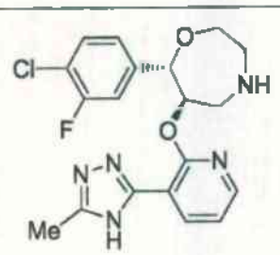
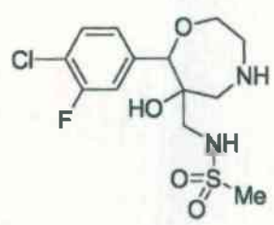
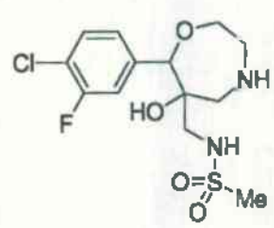
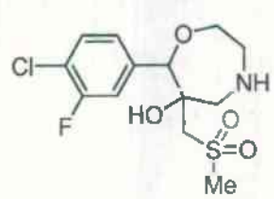
[Tabla 1-122]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
557	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-[($^2H_2$)metiloxi]-acetamida		HCl	333.2
558	5-(2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-2.4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona		HCl	406.1
559	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención corto)		HCl	331.1
560	2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-carboxamida		HCl	366.1
561	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención largo)		HCl	331.1

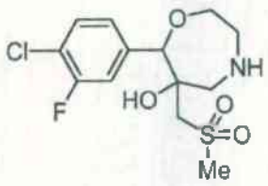
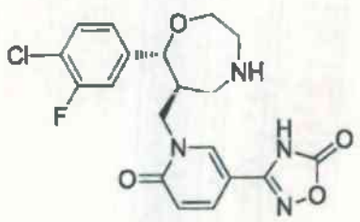
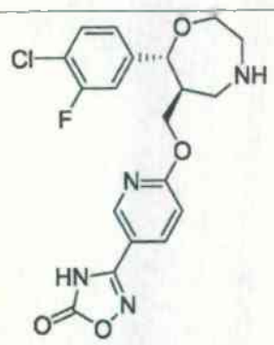
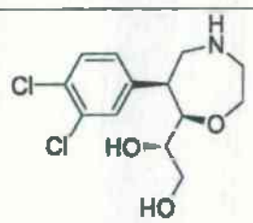
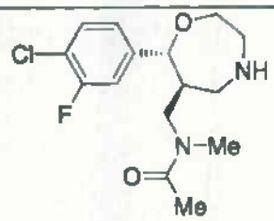
[Tabla 1-123]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
562	3-(2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	407.1
563	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida (tiempo de retención corto)		HCl	331.1
564	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	421.1
565	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida (tiempo de retención largo)		HCl	331.1
566	3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	421.1

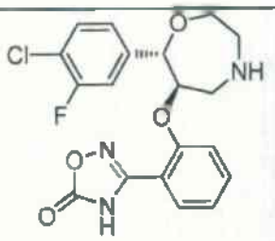
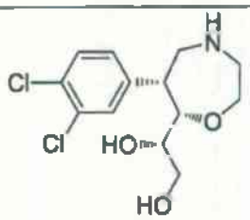
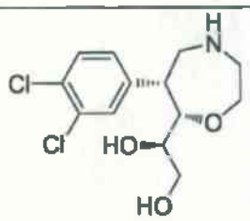
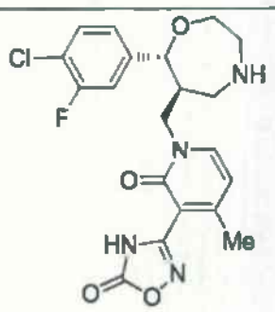
[Tabla 1-124]

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
567	N-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metoxiacetamida (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	347.1
568	(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-{[3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]oxi}-1,4-oxazepano		HCl	404.2
569	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida (tiempo de retención corto)		HCl	353.0
570	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-hidroxi-1,4-oxazepan-6-il]metil}-metansulfonamida (tiempo de retención largo)		HCl	353.0
571	7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepan-6-ol (tiempo de retención corto)		HCl	338.0

[Tabla 1-125]

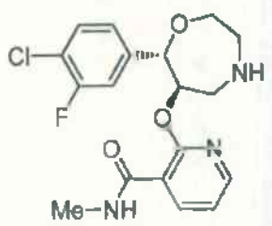
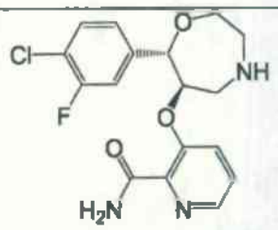
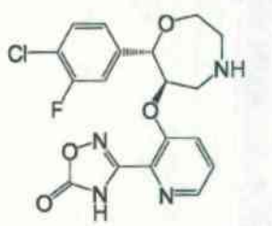
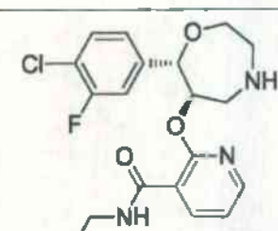
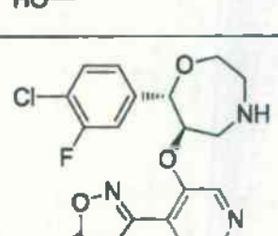
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
572	7-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-[(metilsulfonil)-metil]-1,4-oxazepan-6-ol (tiempo de retención largo)		HCl	338.0
573	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	421.1
574	3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metoxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	421.1
575	(1S)-1-[(6S,7R)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.0
576	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-N-metilacetamida		HCl	315.1

[Tabla 1-126]

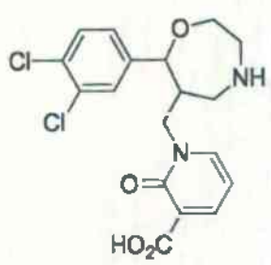
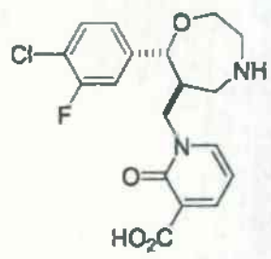
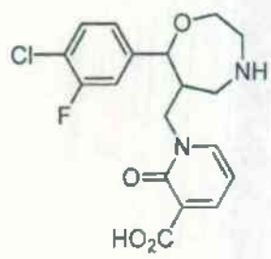
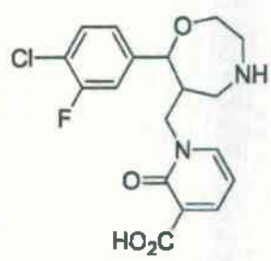
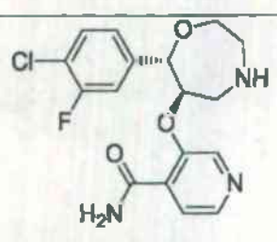
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
577	3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	406.1
578	(1S)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.0
579	(1R)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.0
580	1-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-4-metil-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		HCl	435.1
581	ácido 1-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico		HCl	381.1

741

[Tabla 1-127]

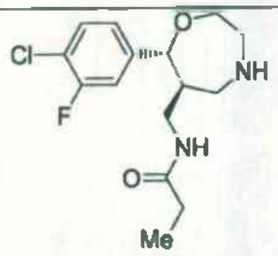
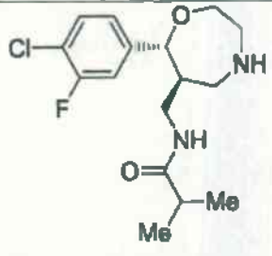
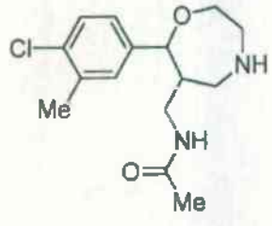
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
582	2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}-N-metilpiridin-3-carboxamida		HCl	380.2
583	3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-carboxamida		HCl	366.1
584	3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	407.1
585	2-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}-N-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxamida		HCl	410.2
586	3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	407.0

[Tabla 1-128]

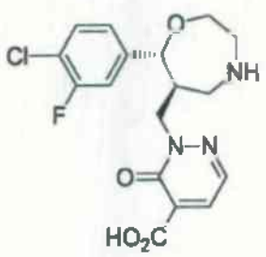
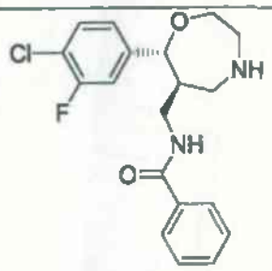
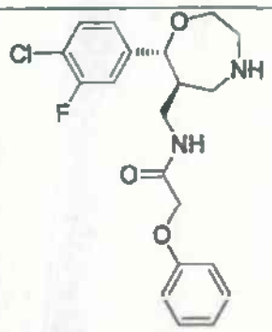
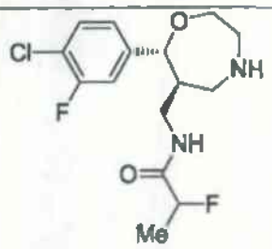
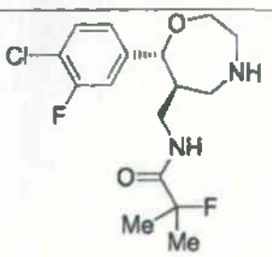
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
587	ácido 1-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (derivado del compuesto del Ejemplo 49)		HCl	397.1
588	ácido 1-{[(6RS,7SR)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico		HCl	381.1
589	1-{[(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (tiempo de retención corto)		HCl	381.1
590	ácido 1-{[(6R*,7R*)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (tiempo de retención largo)		HCl	381.1
591	3-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-4-carboxamida		HCl	366.1

743

[Tabla 1-129]

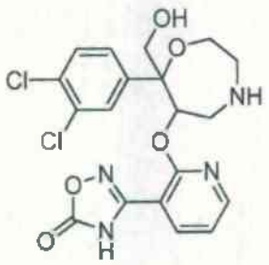
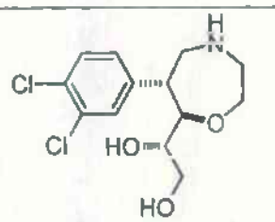
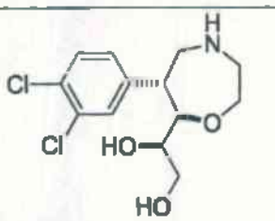
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
592	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}propanamida		HCl	315.1
593	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-metilpropanamida		HCl	329.2
594	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención corto)		HCl	297.2
595	N-{[(6R*,7S*)-7-(3-cloro-4-metilfenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}acetamida (tiempo de retención corto)		HCl	297.2
596	3-(4-{[(6R,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	407.1

[Tabla 1-130]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
597	ácido 2-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxílico		HCl	382.1
598	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}benzamida		HCl	363.1
599	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fenoxiacetamida		HCl	393.1
600	(2RS)-N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoropropanamida		HCl	333.2
601	N-{[(6S,7R)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]metil}-2-fluoro-2-metilpropanamida		HCl	347.2

745

[Tabla 1-131]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
602	3-(2-{[7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero muy polar)		HCl	453.1
603	3-(2-{[7-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero menos polar)		HCl	453.1
604	3-(2-{[(6S,7S)-7-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-6-il]oxi}piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		HCl	407.1
605	(1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.1
606	(1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol		HCl	306.1

Ejemplo experimental 1

(1) Construcción de plásmido de expresión del transportador de dopamina humana

El promotor SRα contenido en pTB1411 descrito en el documento JP-A-H5-076385 se clivó con la enzima de restricción HindIII (fabricada por TAKARA BIO INC.), con puntas romas, luego se clivó con la enzima de restricción EcoRI (fabricada por TAKARA BIO INC.) y se fragmentó. Por otro lado, el vector pCI se clivó con la enzima de restricción BglII (fabricada por TAKARA BIO INC.), de puntas romas, con T4 ADN polimerasa y luego se clivó con la enzima de restricción EcoRI (fabricada por TAKARA BIO INC.). En este sitio se insertó un fragmento de promotor SRα para dar pCI-SRa. A continuación, pCI-SRa se clivó con la enzima de restricción ClaI (fabricada por TAKARA BIO INC.) y se limaron las puntas. En este sitio se insertó un fragmento de 1.63 Kb obtenido por clivaje de pGFP-C1 (fabricado por TOYOBO) con la enzima de restricción Bsu36I (fabricada por Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.) seguido de limado romo, mientras se preparó pMSRα neo. El cADN de transportador de dopamina humana se amplificó de la biblioteca de cADN de substantia nigra humana por PCR y se insertó en el vector pCRII (fabricado por Invitrogen). La secuencia de base se confirmó, se modificó y se subclonó en pMSRα neo, mientras se construyó un plásmido de expresión del transportador de dopamina humana.

(2) Preparación de célula que expresa monoamina humana

Se amplificó el cADN de transportador de serotonina humana de la biblioteca de cADN de cerebro humano por PCR y se insertó en el vector pCRII-TOPO (fabricado por Invitrogen). La secuencia de bases se confirmó y modificó y subclonó en el vector pcADNA3.1 (fabricado por Invitrogen),

mientras se construyó un plásmido de expresión de transportador de serotonina humana. El cADN de transportador de norepinefrina humana se adquiriró de Invitrogen y la secuencia de bases se confirmó y se modificó y subclonó en el vector pcDNA3.1, mientras se construyó un plásmido de expresión de transportador de norepinefrina humana.

Los plásmidos de expresión del transportador de monoamina así preparados se introdujeron en células CHO-K1 usando FuGENE6 (fabricado por Roche Diagnostics) y de acuerdo con el protocolo adjunto, estableciendo cada célula de expresión.

(3) Acción de inhibición sobre transportador de serotonina humana

Se usaron células CHO que expresan establemente un transportador de serotonina humana para la medición de la actividad inhibidora del transportador de serotonina humana. A menos que se indique otra cosa en particular, estas células CHO se cultivaron en un medio Ham/F12 (Invitrogen) con 10% de suero bovino fetal (MOREGATE).

Las células cultivadas que alcanzaron casi confluencia se enjuagaron con PBS (Invitrogen), se desprendieron con Tripsina/EDTA (Invitrogen) y se recogieron con una operación centrifuga. Las células obtenidas se contaron y diluyeron a 3×10^5 células por 1 mL de medio, la mezcla se dispensó en una placa blanca de 96 cavidades (Corning) a 100 µL por cavidad y se cultivó durante la noche en un incubador de CO_2.

A continuación, se preparó un amortiguador de ensayo (126 mM de NaCl, 4.95 mM de KCl, 1.26 mM de KH_2PO_4, 1.26 mM de $MgSO_4$, 10 mM de HEPES, 2.32 mM de $CaCl_2$, 5.52 mM de

glucosa, 0.5% de BSA), el medio en la placa celular se eliminó y el amortiguador de ensayo se añadió con 80 µL. Un compuesto de ensayo se diluyó con el amortiguador de ensayo hasta una concentración de 10 veces la concentración final y la mezcla se dispensó en una placa de 96 cavidades de polipropileno. El compuesto de ensayo diluido se dispensó en la placa celular con 10 µL. [3H]-5-Hidroxitriptamina (GE Healthcare) se diluyó con el amortiguador de ensayo hasta 200 nM y la mezcla se dispensó en la placa celular con 10 µL. A los 20 min de la adición de [3H]-5-hidroxitriptamina, el amortiguador de ensayo se eliminó por succión y la placa se lavó dos veces con 150 µL de PBS (Invitrogen) por cavidad. Microscinti20 (PerkinElmer) se dispensó a cada cavidad por 100 µL y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. La radiactividad se midió con TopCount (PerkinElmer).

La actividad inhibidora de cada compuesto (10 µM) se calculó como un valor de actividad relativa en base a la actividad de inhibición de 10 µM de Paroxetina (inhibidor de transportador de serotonina) como el 100%. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
6	98
12	97
14	79
17	96
22	98
24	99
25	65

Además, la actividad de inhibición de cada compuesto (1 µM) se calculó como un valor de actividad relativa en base a la actividad de inhibición de 10 µM de

Paroxetina (inhibidor de transportador de serotonina) como el 100%. Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 3-1, 3-2 y 3-3.

[Tabla 3-1]

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)	Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
6	84	285	79
12	87	293	65
14	31	301	52
17	70	302	73
22	82	314	49
24	87	315	43
25	29	357	102
31	95	367	99
32	84	372	98
33	92	376	98
34	84	379	95
35	86	401	75
36	69	402	91
37	71	405	71
38	69	406	82
39	58	409	56
40	80	410	91
41	70	412	8
42	87	416	85
43	72	417	92
44	40	432	84

750

[Tabla 3-2]

45	36
46	70
47	82
48	98
49	87
50	100
52	99
62	98
63	93
72	90
73	97
87	96
92	97
93	97
99	99
114	94
115	99
126	97
142	95
146	100
152	89
153	93
160	99
162	65

438	81
439	74
440	93
441	51
447	42
448	28
449	53
453	41
457	27
467	38
470	66
481	76
487	15
488	61
491	77
495	59
496	62
507	46
515	82
520	84
521	84
523	64
525	97
538	91

751

[Tabla 3-3]

167	93
176	80
181	87
187	86
199	100
209	97
212	98
216	42
230	59
236	92
240	94
262	71
265	79
266	82
276	87
278	87
281	95
284	34

545	94
550	97
552	14
556	77
558	81
561	46
563	87
568	94
572	95
577	53
578	28
579	61
584	41
588	43
597	78

Ejemplo experimental 2

Acción de inhibición sobre el transportador de norepinefrina humana

Se usaron células CHO que expresaban establemente el transportador de norepinefrina humana para la medición de la actividad inhibidora del transportador de norepinefrina humana. A menos que se indique otra cosa, estas células CHO se cultivaron en medio Ham/F12 (Invitrogen) con suero bovino fetal al 10% (MOREGATE).

Las células cultivadas que alcanzaron casi

confluencia se enjuagaron con PBS (Invitrogen), se desprendieron con tripsina/EDTA (Invitrogen) y se recogieron por medio de una operación centrífuga. Las células obtenidas se contaron y se diluyeron hasta 3×10^5 células por 1 mL de medio y la mezcla se dispensó en una placa blanca de 96 cavidades (Corning) a 100 µL por cavidad y se cultivaron durante la noche en un incubador de CO_2.

A continuación, se preparó un amortiguador de ensayo (126 mM de NaCl, 4.95 mM de KCl, 1.26 mM de KH_2PO_4, 1.26 mM de $MgSO_4$, 10 mM de HEPES, 2.32 mM de $CaCl_2$, 5.52 mM de glucosa, 0.5% BSA), el medio en la placa celular se eliminó y el amortiguador de ensayo se añadió con 80 µL. Un compuesto de ensayo se diluyó con el amortiguador de ensayo hasta 10 veces la concentración final y la mezcla se dispensó en una placa de polipropileno de 96 cavidades. El compuesto de ensayo diluido se dispensó en la placa celular con 10 µL. [3H]-Norepinefrina (GE Healthcare) se diluyó con el amortiguador de ensayo hasta 200 nM y la mezcla se dispensó en la placa celular con 10 µL. A 45 min de la adición de [3H]-norepinefrina, el amortiguador de ensayo se eliminó por succión y la placa se lavó dos veces con 150 µL de PBS (Invitrogen) por cavidad. Microscinti20 (PerkinElmer) se dispensó a cada cavidad por 100 µL y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. La radiactividad se midió con TopCount (PerkinElmer).

La actividad inhibidora de cada compuesto (10 µM) se calculó como un valor de actividad relativa en base a la actividad de inhibición de 10 µM de DMI (inhibidor del transportador de norepinefrina) como el 100%. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
6	97
12	100
14	100
17	97
22	99
24	99
25	100

La actividad inhibidora de cada compuesto (1 µM) se calculó como un valor de actividad relativa en base a la actividad de inhibición de 10 µM de DMI (inhibidor del transportador de norepinefrina) como el 100%. Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 5-1, 5-2 y 5-3.

754

[Tabla 5-1]

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
6	95
12	97
14	98
17	75
22	97
24	94
25	99
31	108
32	93
33	100
34	96
35	99
36	101
37	102
38	102
39	102
40	104
41	101
42	102
43	102
44	102

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
285	94
293	95
301	100
302	98
314	104
315	105
357	103
367	103
372	103
376	102
379	102
401	100
402	98
405	100
406	98
409	105
410	103
412	86
416	100
417	102
432	97

[Tabla 5-2]

45	105
46	104
47	99
48	99
49	98
50	98
52	97
62	100
63	100
72	95
73	98
87	108
92	96
93	96
99	98
114	99
115	98
126	103
142	100
146	101
152	95
153	95
160	101
162	105

438	97
439	98
440	105
441	103
447	99
448	88
449	100
453	104
457	101
467	102
470	103
481	100
487	70
488	102
491	100
495	105
496	105
507	104
515	104
520	105
521	104
523	91
525	104
538	102

[Tabla 5-3]

167	103
176	101
181	100
187	101
199	99
209	101
212	103
216	94
230	100
236	105
240	105
262	98
265	102
266	103
276	103
278	91
281	95
284	96

545	108
550	109
552	107
556	101
558	106
561	98
563	103
568	103
572	103
577	97
578	99
579	96
584	107
588	104
597	104

Ejemplo experimental 3

Acción inhibidora sobre el transportador de dopamina humana

Se usaron células CHO que expresaban establemente transportador de dopamina humana para la medición de la acción inhibidora del transportador de dopamina humana. A menos que se indique otra cosa, estas células CHO se cultivaron en medio Ham/F12 (Invitrogen) con suero bovino fetal al 10% (MOREGATE).

Un día antes del ensayo, las células cultivadas que

alcanzaron casi confluencia se enjuagaron con PBS (Invitrogen), se desprendieron con tripsina/EDTA (Invitrogen) y se recogieron por medio de una operación centrífuga. Las células obtenidas se contaron y se diluyeron hasta 3×10^5 células por 1 mL de medio y la mezcla se dispensó en una placa blanca de 96 cavidades (Corning) a 100 µL por cavidad y se cultivaron durante la noche en un incubador de CO_2.

El día del ensayo, se preparó un amortiguador de ensayo (126 mM de NaCl, 4.95 mM de KCl, 1.26 mM de KH_2PO_4, 1.26 mM de $MgSO_4$, 10 mM de HEPES, 2.32 mM de $CaCl_2$, 5.52 mM de glucosa, 0.5% BSA), el medio en la placa celular se eliminó y el amortiguador de ensayo se añadió con 80 µL. Un compuesto de ensayo se diluyó con el amortiguador de ensayo hasta 10 veces la concentración final y la mezcla se dispensó en una placa de polipropileno de 96 cavidades. El compuesto de ensayo diluido se dispensó en la placa celular con 10 µL. [3H]-Dopamina (GE Healthcare) se diluyó con el amortiguador de ensayo hasta 200 nM, se diluyó dopamina fría hasta 10 µM y la mezcla se dispensó en la placa celular con 10 µL. 60 min de la adición de [3H]-dopamina, el amortiguador de ensayo se eliminó por succión y la placa se lavó dos veces con 150 µL de PBS (Invitrogen) por cavidad. Microscinti20 (PerkinElmer) se dispensó a cada cavidad por 100 µL y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. La radiactividad se midió con TopCount (PerkinElmer).

La actividad inhibidora de cada compuesto (10 µM) se calculó como un valor de actividad relativa en base a la actividad de inhibición de 100 µM de Nomifensina (inhibidor de transportador de dopamina) como el 100%. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 6.

[Tabla 6]

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
6	84
12	90
14	99
17	53
22	63
24	50
25	94

La actividad inhibidora de cada compuesto (1 μM) se calculó como un valor de actividad relativa en base a la actividad de inhibición de 100 μM de Nomifensina (inhibidor de transportador de dopamina) como el 100%. Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 7-1, 7-2 y 7-3.

[Tabla 7-1]

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
6	33
12	39
14	87
17	19
22	25
24	20
25	46
31	33
32	34
33	35
34	75
35	63
36	53
37	51
38	11
39	17
40	9
41	11
42	47
43	15
44	8

Ejemplo N.°	Tasa de inhibición (%)
285	19
293	31
301	10
302	12
314	11
315	13
357	19
367	57
372	97
376	89
379	64
401	17
402	19
405	12
406	22
409	24
410	32
412	83
416	18
417	17
432	10

760

[Tabla 7-2]

45	52
46	27
47	9
48	22
49	41
50	64
52	29
62	64
63	82
72	41
73	64
87	20
92	86
93	96
99	94
114	59
115	66
126	27
142	4
146	47
152	59
153	49
160	99
162	40

438	6
439	7
440	10
441	6
447	51
448	7
449	58
453	99
457	47
467	60
470	91
481	61
487	14
488	37
491	77
495	42
496	57
507	25
515	53
520	36
521	76
523	2
525	98
538	38

[Tabla 7-3]

167	88
176	20
181	39
187	53
199	66
209	71
212	94
216	3
230	25
236	93
240	60
262	52
265	72
266	76
276	94
278	13
281	22
284	11

545	81
550	46
552	1
556	71
558	100
561	1
563	2
568	100
572	62
577	53
578	68
579	49
584	57
588	12
597	38

Ejemplo experimental 4

Medición del efecto de incremento de la resistencia uretral

El efecto de incremento de la resistencia uretral en ratas se midió con un método modificado de Matsumoto et al. (WO 2009/063992) de la siguiente manera. Es decir, ratas hembras SD (CLEA Japan, Inc.) se anestesiaron con isoflurano (1.0%; Abbott) y la médula espinal se seccionó a Th8-9 para evitar el reflejo de evacuación. Después de laparotomia, se insertaron un

catéter de medición de la presión intravesical y un catéter de infusión salina (PE-100; Clay Adams) en la vejiga. Después de ello, se cerró el abdomen de la rata con aronalfa A "Sankyo" (Daiichi Sankyo). La rata con un catéter insertado se colocó en una jaula Bollman (jaula Bollman KN-326 de tipo III; Natsume). El catéter de medición de la presión intravesical se conectó con una computadora por medio de un transductor de presión (REF685640; Nihon Koden), un amplificador (RPM-6008M; Nihon Koden) y un analizador de datos multicanal (MP150; Biopack) y se registraron cambios en la presión intravesical en un disco duro a una frecuencia de 100 muestras/seg. El catéter de infusión salina se conectó con una jeringa de 50 mL (Terumo) llenada con solución salina coloreado con Evans Blue (Wako). La solución salina se infundió en la vejiga desde la jeringa de 50 mL llenada con solución salina a una velocidad de 0.1 mL/seg usando una bomba de infusión (Kds100; KD Scientific). Cuando la solución salina salió del orificio uretral, la infusión se discontinuó y la solución salina se liberó en la vejiga. La presión máxima observada durante la infusión de solución salina en la vejiga y su escape se tomó como un valor LPP (Leak point pressure). La medición se repitió hasta estabilizar el valor LPP y se tomó un promedio de tres valores LPP estables continuos como el resultado. Además, la medición del efecto del fármaco se inició 1 h después de colocar al animal en la jaula Bollman. Se midió el valor LPP (valor previo), se administró un fármaco por vía intravenosa y la medición del valor LPP (valor posterior) se inició otra vez 10 min

después de la administración. El efecto de incremento de la resistencia uretral por el fármaco se mostró por la diferencia entre el valor LPP (valor posterior) y el valor LPP (valor previo). El fármaco se administró por vía intravenosa a 1.0 mL/kg, usando solución salina como un vehículo. Para la detección de una significativa diferencia en el efecto de incremento de la resistencia uretral por el fármaco en comparación con el vehículo, se usó la prueba de Williams.

El compuesto del Ejemplo 6 (0.3 mg/kg), el compuesto del Ejemplo 6 (1.0 mg/kg) y el vehículo se administraron a las ratas y el efecto de incremento de la resistencia uretral se midió con el método antes mencionado. Tal como se mostró en la siguiente tabla 8, las ratas administradas con el compuesto de Ejemplo 6 mostraron un efecto dependiente de la dosis y de incremento significativo de la resistencia uretral en comparación con la administración de vehículo.

[Tabla 8]

dosis (mg/kg)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)	diferencia significativa
vehículo	10	0.6 ± 0.5 cmH_2O	
0.3	4	12.8 ± 1.1 cmH_2O	#
1.0	4	19.1 ± 1.8 cmH_2O	#

prueba de Williams, # $P < 0.025$

Ejemplo experimental 5

Medición del efecto de incremento de la resistencia uretral (administración oral)

El efecto de incremento de la resistencia uretral en ratas se midió con un método modificado de Matsumoto et

al. (documento WO 2009/063992) de la siguiente manera. Es decir, ratas hembras SD (CLEA Japan, Inc.) se anestesiaron con isoflurano (1.0%; Abbott) y la médula espinal se seccionó a Th8-9 para evitar el reflejo de evacuación. Después de laparotomía, se insertaron un catéter de medición de la presión intravesical y un catéter de infusión salina (PE-100; Clay Adams) en la vejiga. Después de ello, se cerró el abdomen de la rata con aronalfa A "Sankyo" (Daiichi Sankyo). La rata con un catéter insertado se colocó en una jaula Bollman (jaula Bollman KN-326 de tipo III; Natsume). El catéter de medición de la presión intravesical se conectó con una computadora por medio de un transductor de presión (DX-100; Nihon Koden), un amplificador (RPM-6008M; Nihon Koden/303638; SAN-EI) y un analizador de datos multicanal (MP150/MP100; Biopack) y se registraron cambios en la presión intravesical en un disco duro a una frecuencia de 100 muestras/seg. El catéter de infusión salina se conectó con una jeringa de 50 mL (Terumo) llenada con solución salina coloreado con Evans Blue (Wako). La solución salina se infundió en la vejiga desde la jeringa de 50 mL llenada con solución salina a una velocidad de 0.1 mL/seg usando una bomba de infusión (Kds100; KD Scientific). Cuando la solución salina salió del orificio uretral, la infusión se discontinuó y la solución salina se liberó en la vejiga. La presión máxima observada durante la infusión de solución salina en la vejiga y su escape se tomó como un valor LPP (Leak point pressure). La medición se repitió hasta estabilizar el valor LPP y se tomó un promedio de tres valores LPP estables continuos como el resultado. Además, la medición del efecto del fármaco se inició 1 h después de colocar al animal en la jaula Bollman. Se midió el valor LPP (valor

previo), un fármaco se administró por vía oral y la medición del valor LPP (valor posterior) se inició otra vez 15 min, 30 min, 1 h, 2 h y 4 h después de la administración. El efecto de incremento de la resistencia uretral por el fármaco se mostró por la diferencia entre el valor LPP (valor posterior) y el valor LPP (valor previo). El fármaco se administró por via oral a 2.0 mL/kg, usando 0.5% de metilcelulosa como un vehículo. Para la detección de una significativa diferencia en el efecto de incremento de la resistencia uretral por el fármaco en comparación con el vehículo, se usó el siguiente método. Para comparar 3 o más grupos, se usó la prueba de Williams para un ensayo paramétrico y se usó la Shirley-Williams para un ensayo no paramétrico. Para comparar 2 grupos, se usó la prueba t de Student para un ensayo paramétrico y el ensayo de Aspin-Welch se usó para un ensayo no paramétrico.

Los resultados del compuesto de los Ejemplos 31-33, 36-41, 43-45, 556, 577 y 584 se muestran más abajo. Tal como se muestra más abajo, todos los compuestos mostraron un significativo efecto de incremento de la resistencia uretral por administración oral a ratas, en comparación con la administración de vehículo. Los compuestos ensayados en múltiples dosis mostraron un efecto de incremento de la resistencia uretral dependiente de la dosis.

[Tabla 9]

Compuesto del Ejemplo 31

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
1.0	6	6.7 ± 2.5	$	9.0 ± 3.8	
3.0	6	13.2 ± 3.8	$	14.5 ± 3.6	$
10.0	6	16.2 ± 2.1	$	14.3 ± 2.2	$

Prueba de Shirley-Williams, $ P≤0.025

767

[Tabla 10]

Compuesto del Ejemplo 32

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	6	-1.1 ± 1.2	diferencia significativa	-0.8 ± 0.8	diferencia significativa
10.0	6	18.3 ± 2.1	***	17.1 ± 3.2	++

Prueba t de Student, *** P≤0.001, prueba de Aspin-Welch, ++ P≤0.01

[Tabla 11]

Compuesto del Ejemplo 33

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	6	-1.1 ± 1.2	diferencia significativa	-0.8 ± 0.8	diferencia significativa
10.0	5	21.8 ± 3.3	++	20.9 ± 3.4	++

Prueba de Aspin-Welch, ++ P≤0.01

[Tabla 12]

Compuesto del Ejemplo 36

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	8	−1.3 ± 1.2	diferencia significativa	−1.2 ± 1.2	diferencia significativa
10.0	7	15.0 ± 1.8	***	14.3 ± 1.8	***

Prueba t de Student, *** P≤0.001

[Tabla 13]

Compuesto del Ejemplo 37

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	−0.3 ± 0.9	diferencia significativa	−1.2 ± 1.0	diferencia significativa
3.0	6	8.5 ± 1.4	#	7.6 ± 1.6	#
10.0	6	16.3 ± 1.2	#	17.2 ± 1.9	#

Prueba de Williams, # P≤0.025

[Tabla 14]

Compuesto del Ejemplo 38

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	8	-1.3 ± 1.2	diferencia significativa	-1.2 ± 1.2	diferencia significativa
0.3	8	4.2 ± 1.7		5.1 ± 1.7	
1.0	8	12.9 ± 3.3	#	9.3 ± 1.6	#
3.0	8	18.0 ± 2.5	#	17.4 ± 2.4	#
10.0	8	21.6 ± 2.9	#	21.3 ± 3.3	#

Prueba de Williams, # P≤0.025

[Tabla 15]

Compuesto del Ejemplo 39

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
1.0	5	12.3 ± 2.2	#	8.7 ± 2.6	#
3.0	11	15.8 ± 1.7	#	14.1 ± 1.5	#
10.0	11	17.9 ± 1.8	#	17.1 ± 2.3	#

Prueba de Williams, #P≤0.025

[Tabla 16]

Compuesto del Ejemplo 40

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
1.0	4	8.5 ± 1.9	#	8.6 ± 2.6	#
3.0	5	11.4 ± 1.9	#	12.8 ± 1.6	#
10.0	6	16.6 ± 2.0	#	17.2 ± 2.2	#

Prueba de Williams, #P≤0.025

[Tabla 17]

Compuesto del Ejemplo 41

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
3.0	6	9.8 ± 3.8	$	9.6 ± 2.3	#
10.0	5	17.8 ± 1.6	$	16.1 ± 1.5	#

Prueba de Williams, # P≤0.025, prueba de Shirley-Williams, $ P≤0.025

[Tabla 18]

Compuesto del Ejemplo 43

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
3.0	6	8.4 ± 3.0	#	11.8 ± 2.8	$
10.0	8	13.9 ± 2.1	#	14.8 ± 0.9	$

Prueba de Williams, # P≤0.025, prueba de Shirley-Williams, $ P≤0.025

[Tabla 19]

Compuesto del Ejemplo 44

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
0.3	4	0.1 ± 2.5		2.2 ± 2.6	
1.0	6	8.6 ± 2.6	#	9.8 ± 2.6	#
3.0	6	15.5 ± 3.7	#	13.7 ± 3.3	#
10.0	10	18.8 ± 1.5	#	16.4 ± 1.5	#

Prueba de Williams, # P≤0.025

[Tabla 20]

Compuesto del Ejemplo 45

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
0.3	6	6.4 ± 1.3	#	9.3 ± 3.3	#
1.0	6	10.0 ± 2.6	#	13.4 ± 1.2	#
3.0	6	16.9 ± 1.4	#	17.5 ± 2.8	#
10.0	6	21.0 ± 2.0	#	22.1 ± 2.0	#

Prueba de Williams, # P≤0.025

[Tabla 21]

Compuesto del Ejemplo 556

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
3.0	5	6.0 ± 2.0	#	5.0 ± 2.9	#
10.0	6	13.4 ± 1.7	#	10.6 ± 1.8	#
30.0	6	17.8 ± 3.4	#	17.5 ± 2.3	#

Prueba de Williams, # P≤0.025

[Tabla 22]

Compuesto del Ejemplo 577

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
3.0	6	14.3 ± 3.0	#	13.1 ± 3.1	#
10.0	6	18.7 ± 1.8	#	15.4 ± 1.5	#

Prueba de Williams, # P≤0.025

[Tabla 23]

Compuesto del Ejemplo 584

dosis (mg/kg) (oral)	n	efecto de incremento de la resistencia uretral (cmH_2O)			
		15 min más tarde		30 min más tarde	
vehículo	10	-0.3 ± 0.9	diferencia significativa	-1.2 ± 1.0	diferencia significativa
3.0	6	9.5 ± 3.5	$	7.2 ± 2.6	#
10.0	6	18.4 ± 3.4	$	16.2 ± 3.3	#

Prueba de Williams, # P≤0.025, prueba de Shirley-Williams, $ P≤0.025

Ejemplo de formulación 1

Un medicamento que contiene el compuesto (I') se puede producir, por ejemplo, por medio de la siguiente

formulación.

1. Cápsula

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	70 mg
(3) celulosa microcristalina	9 mg
(4) estearato de magnesio	1 mg
1 cápsula	120 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y granulan. A ello se añade el resto de (4) y toda la mezcla se sella en una cápsula de gelatina.

2. Comprimido

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	58 mg
(3) almidón de maíz	18 mg
(4) celulosa microcristalina	3.5 mg
(4) estearato de magnesio	0.5 mg
1 comprimido	120 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y granulan. A ello se añade el resto de (4) y (5) y la mezcla se forma por compresión para dar un comprimido.

Ejemplo de formulación 2

El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo 1 se disuelve en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL) y el agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa se añade hasta 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones de esterilidad, se extrae 1 mL de esta solución y, en condiciones de esterilidad, se envasó en un vial de inyección, se liofilizó y se selló.

Aplicabilidad industrial

Como el compuesto de la presente invención y uno de

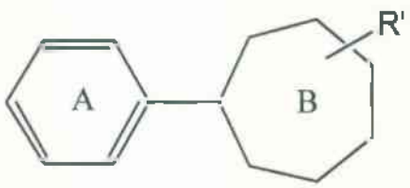
sus profármacos tienen una actividad inhibidora de la recaptación de la monoamina superior (serotonina, norepinefrina, dopamina, etc.), es de utilidad, por ejemplo, como un fármaco seguro para la prevención o el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, trastorno climatérico, dolor, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria mixta, y similares.

Esta solicitud se basa en solicitudes de patente Nros. 2010-227864 y 2011-175336 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente.

276

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque es representado por la fórmula (I')

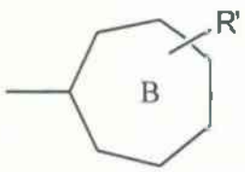


(I')

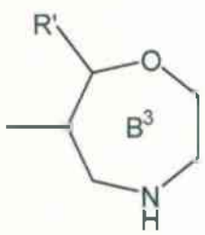
en donde

el anillo A es un anillo benceno sustituido por 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, y

el grupo representado por



es



o

en donde

R' es

(1) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(2) un grupo sulfamoilamino o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo mono- o di-(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,

(c) un grupo sulfamoilamino,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-carbonilamino,

(e) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilamino y

(f) 2-oxopiridin-1(2H)-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo,

O una de sus sales.

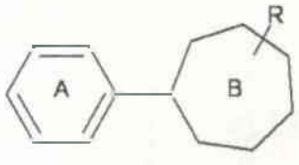
2. (1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-Diclorofenil)-1,4-oxazepan-7-il]etano-1,2-diol o una de sus sales.

3. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una de sus sales.

778

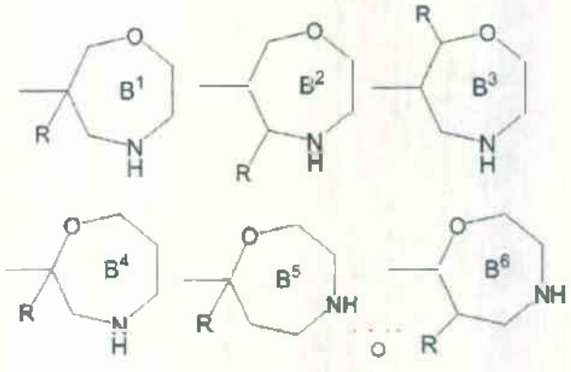
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporciona un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la recaptación de monoamina, que está representado por la fórmula (I)



(I)

en donde el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, el anillo B es



, los sustituyentes en el anillo A se unen opcionalmente para formar, junto con el anillo A, un anillo fusionado aromático de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido y los demás símbolos son como se definen en la descripción o una de sus sales.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
0 8085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con tales derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

780

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

© CAVELIER ABOGADOS

781

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. DEC. 17. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

782

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月 14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　藤田清臣　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

783

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome.
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

384

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16年12 月14 日付

平成16年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

785

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6400 (6411)
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio. Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

AV. EL DORADO
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
ERIORES

085749

FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
SUS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

787

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5410~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando Vargas

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR SU(SUS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA

08 FEB 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313391

Diego Vargas

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas Z.

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Urrego
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

790

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Comparecio(eron) Emilio Barrera
Williamson Luis Clemencia
Benitez de Paez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438019 TP 81429
80456344 TP 23665

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Barrera
Juez Clemencia Benitez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

791

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 106280

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2014 - 10:47:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	96740	11/09/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	96741	11/09/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	99344	17/09/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	101250	23/09/2014		62.000.00
RECIBO DE CA	999999999	101257	23/09/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	101258	23/09/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	104914	02/10/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	104915	02/10/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS M(

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-222467- -00000-0000
Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 792

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-114306- -00007-0000
Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 792

Rollo 1456 - 841 - 133 - 5

192

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-222467- -00000-0000
Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 792

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-114306- -00007-0000
Fecha: 2014-10-07 16:46:14 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 792