

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 663**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2012** **E 12706041 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015** **EP 2681210**

54 Título: **Uso de 1,4 tiazepinas/sulfonas como inhibidores de BACE1 y/o BACE2**

30 Prioridad:

04.03.2011 EP 11156976

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

HILPERT, HANS;
ROGERS-EVANS, MARK y
ROMBACH, DIDIER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 554 663 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de 1,4 tiazepinas/sulfonas como inhibidores de BACE1 y/o BACE2

5 Antecedentes

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central y la causa principal de una demencia progresiva en la población anciana. Sus síntomas clínicos son deterioro de la memoria, de la cognición, de la orientación local y temporal, del juicio y del razonamiento, y también trastornos emocionales severos. Actualmente no hay tratamientos disponibles que puedan prevenir la enfermedad o su progresión o revertir sus síntomas clínicos de forma estable. La EA se ha convertido en un problema de salud importante en todas las sociedades con altas expectativas de vida y también una importante carga económica para los sistemas de salud.

La EA se caracteriza por 2 principales patologías del sistema nervioso central (SNC), la aparición de placas amiloides y ovillos neurofibrilares (Hardy et al, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science. 2002 Jul 19; 297 (5580): 353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev, Cell Biol. 1994; 10: 373-403). Ambas patologías se observan también comúnmente en pacientes con síndrome de Down (trisomía 21), que también desarrollan síntomas similares a EA en la vida temprana. Los ovillos neurofibrilares son agregados intracelulares de la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT). Las placas amiloides se producen en el espacio extracelular; sus componentes principales son péptidos A β . Estos últimos son un grupo de fragmentos proteolíticos derivados de la proteína precursora β -amiloide (APP) por una serie de pasos de escisión proteolítica. Varias formas de APP se han identificado de las cuales las más abundantes son las proteínas de 695, 751 y 770 aminoácidos de longitud. Todas ellas derivan de un único gen mediante corte y empalme diferencial. Los péptidos A β derivan del mismo dominio de la APP pero difieren en sus extremos N y C terminales, las especies principales son de 40 y 42 aminoácidos de longitud. Hay varias líneas de evidencia que sugieren fuertemente que los péptidos A β agregados son moléculas esenciales en la patogénesis de la EA: 1) las placas amiloides formadas de péptidos A β son siempre parte de la patología de la EA; 2) los péptidos A β son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) las mutaciones en los genes de la enfermedad APP, PSN1, PSN2 conducen a mayores niveles de péptidos A β y amiloidosis cerebral temprana; 4) los ratones transgénicos que expresan dichos genes EAF desarrollan una patología que lleva muchas semejanzas con la enfermedad humana. Los péptidos A β se producen a partir de APP a través de la acción secuencial de 2 enzimas proteolíticas denominadas β y γ -secretasa. La secretasa beta escinde primero en el dominio extracelular de APP aproximadamente 28 aminoácidos fuera del dominio transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de APP que contiene el dominio citoplasmático (CTF β) y el dominio TM. CTF β es el sustrato para la secretasa γ que escinde en varias posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La γ -secretasa es un complejo de al menos 4 proteínas diferentes, su subunidad catalítica es muy probablemente una proteína presenilina (PSEN1, PSEN2). La β -secretasa (BACE1, Asp2; BACE significa enzima de escisión de APP en el sitio β) es una aspartil proteasa que está anclada a la membrana por un dominio transmembrana (Vassar et al, Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science 1999 Oct 22; 286 (5440):735). Se expresa en muchos tejidos del organismo humano pero su nivel es especialmente alto en el SNC. La ablación genética del gen BACE1 en ratones ha demostrado claramente que su actividad es esencial para el procesamiento de APP que conduce a la generación de péptidos A β , en ausencia de BACE1 no se producen péptidos A β (Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 2001 Mar; 4 (3): 231-2, Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. 2001 Jun 1; 10 (12): 1317-1324). Los ratones que se han manipulado genéticamente para expresar el gen APP humano y que forman placas amiloides extensas y la enfermedad de Alzheimer como patologías durante el envejecimiento no lo hacen cuando la actividad β -secretasa se reduce en la ablación genética de uno de los alelos BACE1 (McConlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. 2007 Sep 7;282(36):26326). Por lo tanto, se presume que inhibidores de la actividad de BACE1 pueden ser agentes útiles para la intervención terapéutica en la enfermedad de Alzheimer (EA).

La diabetes Tipo 2 (DT2) está causada por la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de insulina por las células beta pancreáticas que conducen a un mal control de glucosa en sangre e hiperglucemia (M Prentki y CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes." J. Clin. Investig. 2006, 116(7), 1802-1812). Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares de la enfermedad y una variedad de complicaciones relacionadas incluyendo nefropatía diabética, retinopatía y enfermedad cardiovascular. En el año 2000, se estima que 171 millones de personas tenían esta condición con la expectativa de que esta cifra se duplicará para el año 2030 (S Wild, G Roglic, A Green, R.Sicree & H King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care 2004, 27(5), 1047-1053), haciendo que la enfermedad sea un problema importante de salud médica. El aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 se asocia a un estilo de vida cada vez más sedentario y de una dieta hipercalórica de la población mundial (P Zimmet, KGMM Alberti & J Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic" Nature 2001, 414, 782-787).

El fallo de las células β y la consiguiente disminución dramática en la secreción de insulina e hiperglucemia marca el inicio de la diabetes tipo 2. La mayoría de los tratamientos actuales no previenen la pérdida de masa de células β que caracteriza la manifestación de DT2. Sin embargo, recientes desarrollos con análogos de GLP-1, gastrina y otros agentes muestran que es posible lograr la preservación y la proliferación de las células β , lo que lleva a una tolerancia a la glucosa mejorada y progresión más lenta de la manifestación de DT2 (LL Baggio & DJ Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", *Annu. Rev. Med.* 2006, 57, 265-281).

Tmem27 ha sido identificado como una proteína que promueve la proliferación de las células beta (P Akpinar, S Kuwajima, J Krützfeldt, M Stoffel, "Tmem27: cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation", *Cell Metab* 2005, 2, 385-397) y la secreción de insulina (K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi et al., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", *Cell Metab.* 2005, 2, 373-384). Tmem27 es una glicoproteína de membrana de 42 kDa que se desprende constitutivamente de la superficie de las células β , como resultado de una degradación de la longitud completa de Tmem27 celular. La sobreexpresión de Tmem27 en ratones transgénicos aumenta la masa de células β y mejora la tolerancia a la glucosa en un modelo DIO de la diabetes de obesidad inducida por la dieta. Además, en un ensayo de proliferación de células β en roedores con ablación de siRNA de Tmem27 (por ejemplo, utilizando células INS1e) reduce la tasa de proliferación, lo que indica un papel para Tmem27 en el control de la masa de células β .

En el mismo ensayo de proliferación, los inhibidores BACE2 de también aumentan la proliferación. Sin embargo, la inhibición de BACE2 combinada con el silenciamiento de siRNA Tmem27 resulta en bajas tasas de proliferación. Por lo tanto, se concluye que BACE2 es la proteasa responsable de la degradación de Tmem27. Además, in vitro, BACE2 escinde un péptido basado en la secuencia de Tmem27. La proteasa BACE1 estrechamente relacionada no escinde este péptido y la inhibición selectiva de BACE1 por sí solo no aumenta la proliferación de las células β .

El homólogo cercano BACE2 es una aspartil proteasa unida a la membrana y está colocalizada con Tmem27 en las células β pancreáticas humanas (G Finzi, F Franzi, C Placidi, F Acquati et al., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", *Ultrastruct Pathol.* 2008, 32(6), 246-251). También se sabe que es capaz de degradar APP (I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman et al., "ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the β -secretase site" *Mol Cell Neurosci.* 2000, 16, 609-619), IL-1R2 (P Kuhn, E Marjaux, A Imhof, B De Strooper et al., "Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase" *J. Biol. Chem.* 2007, 282(16), 11982-11995) y ACE2. La capacidad para degradar ACE2 indica un posible papel de BACE2 en el control de la hipertensión.

La inhibición de BACE2, se propone por lo tanto como tratamiento para la diabetes tipo 2 con el potencial para preservar y restaurar la masa de células β y estimular la secreción de insulina en pacientes prediabéticos y diabéticos. Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores selectivos de BACE2. Tales compuestos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la inhibición de BACE2.

Por otra parte, la formación, o la formación y deposición, de los péptidos β -amiloides en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro) está inhibida por los presentes compuestos, es decir, la inhibición de la producción de A β por parte de APP o un fragmento de APP.

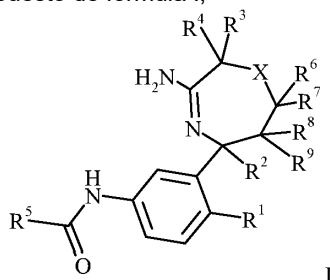
La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como los compuestos de fórmula I para utilizar en el control o prevención de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2.

Campo de la invención

La presente invención está relacionada con 1,4-tiazepinas y 1,4-sulfonas que poseen propiedades inhibitorias de BACE1 y/o BACE2, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como sustancias terapéuticamente activas.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I,



I

en el que los sustituyentes y variables son como se describen a continuación y en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los presentes compuestos tienen actividad inhibidora de Asp2 (β -secretasa, BACE1 o Memapsina-2) y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas β -amiloides y depósitos adicionales o la enfermedad de Alzheimer. Y/o los presentes compuestos tienen actividad inhibidora de BACE2 y por lo tanto se pueden utilizar en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos tales como la diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos que están asociados con la inhibición de la actividad BACE1 y/o BACE2, como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2. Además, la formación, o la formación y deposición, de placas β amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro) está inhibida por los presentes compuestos mediante la inhibición de la producción de A β a partir de APP o un fragmento de APP.

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros grupos.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la descripción y reivindicaciones, tienen las definiciones que figuran a continuación. Debe tenerse en cuenta que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical hidrocarbonado que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo comprende en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), tButilo (terc-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo y similares. "Alquilo C₁₋₆" particulares son grupos con 1 a 5 átomos de carbono. Específicos son metilo, etilo y t-butilo. Más específico es metilo.

El término "halógeno-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C₁₋₆ como se define aquí, que está sustituido por uno o múltiples halógenos, preferiblemente 1 a 5 halógenos, más preferiblemente 1 a 3 halógenos, más preferiblemente 1 halógeno o 3 halógenos. Un halógeno particular es fluoro. Un "halógeno-alquilo-C₁₋₆" especial es fluoro alquilo- C₁₋₆. Ejemplos son difluorometilo, clorometilo, fluorometilo y similares. Específicos son trifluorometilo y difluorometilo.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, denota cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). Un "halógeno" especial es Cl y F. Específico es F.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo de 4 a 8 miembros o múltiples anillos condensados que comprende de 6 a 14, en particular de 6 a 10 átomos en el anillo y que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, en particular N y O, en el que al menos un grupo anillo heterocíclico es aromático. Los ejemplos de "heteroarilo" incluyen benzofurilo, benzoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), 1H-pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo y similares. Un "heteroarilo" especial es piridinilo y 2H-pirazolilo. Específicos son piridina-2-ilo y 2H-pirazol-3-ilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical -O-alquilo C₁₋₆ que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo en general comprende 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (isobutoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (terc-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Un "alcoxi C₁₋₆" particular son grupos con 1 a 4 átomos de carbono. Específicos son metoxi y etoxi.

El término "heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un anillo de 4 a 8 miembros que contiene un anillo de 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente a partir de N, O o S. Se prefieren 1 ó 2 heteroátomos en el anillo. En particular un "heterociclilo" de 4 a 6 miembros, más particularmente un "heterociclilo" de 5 a 6 miembros, cada uno conteniendo 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, en particular O. Un heterociclo específico es uno de 5 miembros que contiene un solo O. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen azepanilo, azetidilo, diazepanilo, morfolinilo, oxazepanilo, oxazolidilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidilo,

pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirilo, tetrahidrotienilo, tiazolidilo, tiomorfolinilo y similares. Específico es tetrahidrofurilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son adecuadas para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales. Ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metano-sulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Los preferidos son ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a los sustancias auxiliares y transportadoras, tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación.

El término "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Preferiblemente abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, unión o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

El término "inhibidor" designa un compuesto que compite con, reduce o impide la unión de un ligando particular a un receptor particular o que reduce o impide la inhibición de la función de una proteína particular.

El término "mitad de la máxima concentración inhibitoria" (CI_{50}) denota la concentración requerida de un compuesto particular para obtener una inhibición del 50% de un proceso biológico in vitro. Los valores de CI_{50} se pueden convertir de manera logarítmica a los valores pCI_{50} ($-\log CI_{50}$), en la que los valores más altos indican exponencialmente mayor potencia. El valor de CI_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales por ejemplo, concentraciones empleadas. El valor CI_{50} se puede convertir a una constante de inhibición absoluta (K_i) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem Pharmacol (1973) 22: 3099). El término "constante de inhibición" (K_i) indica la afinidad de unión absoluta de un inhibidor particular a un receptor. Se mide usando ensayos de unión de competencia y es igual a la concentración en la que el inhibidor particular ocuparía el 50% de los receptores si no estaba presente un ligando competitivo (por ejemplo, un radioligando). Los valores de K_i se pueden convertir de manera logarítmica a los valores de pK_i ($-\log K_i$), en el que los valores más altos indican exponencialmente mayor potencia.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y forma de administración, el juicio del profesional médico o veterinario que asiste, y otros factores.

El término "tal como se define en el presente documento" y "tal como se describe en este documento" cuando se hace referencia a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y las más preferidas, si las hubiera.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refiere a una reacción química significa añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto deseado y/o indicado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla, que en última instancia conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

El término "grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado con éste en química sintética. Los grupos protectores se pueden eliminar en el punto apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. El término "grupo protector de amino" se refiere a grupos destinados a proteger un grupo amino e incluye bencilo, benciloxycarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (BOC), y trifluoroacetilo. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. El término "grupo amino

protegido" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo protector de amino. Grupos protectores de amino particulares son el grupo terc-butoxicarbonilo, un bis(dimetoxifenil)-fenilmetilo y dimetoxitritilo.

El término "grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con éste en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, en particular bromo, alcano- o arilensulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, y acilo.

El término "aromático" denota la idea convencional de aromaticidad tal como se define en la literatura, en particular en la IUPAC - Compendio de Terminología Química, 2ª, A.D. McNaught y A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

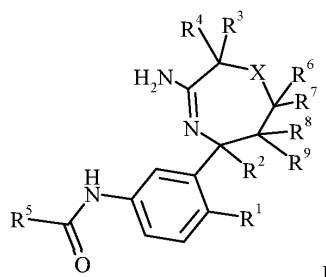
El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y no es tóxico tal como los disgregantes, aglutinantes, agentes de relleno, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, agentes tensioactivos o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

Cuando está presente en una estructura química un carbono quiral, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral estén abarcados por la estructura.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y métodos de preparación de los compuestos mencionados anteriormente.

Todas las realizaciones por separado pueden combinarse.

Una realización particular es un compuesto de fórmula I,



en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno,
- ii) alquilo C₁₋₆, y
- iii) halógeno-alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

R⁵ es heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en

- i) alquilo C₁₋₆,
- ii) halógeno,

- iii) alcoxi C₁₋₆, y
- iv) halógeno-alquilo C₁₋₆,

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno; o

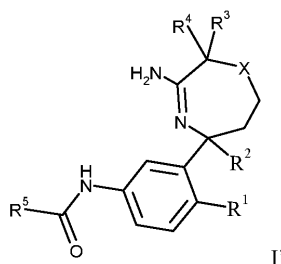
R⁶ y R⁸ juntos forma un heterociclilo de 5-6 miembros,

X se selecciona entre el grupo que consiste en

- i)-S, y
- ii)-SO₂;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto de fórmula I',



en el que

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno-
- ii) alquilo C₁₋₆, y
- iii) halógeno-alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

R⁵ es heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en

- i) alquilo C₁₋₆,
- ii) halógeno,
- iii) alcoxi C₁₋₆, y
- iv), halógeno-alquilo C₁₋₆

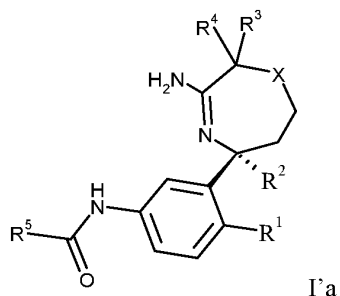
X se selecciona entre el grupo que consiste en

- i)-S, y

ii)-SO₂;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I'a como se describe en el presente documento,



10 en el que

en el que

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

15

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo C₁₋₆;

20 R² se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno-
- ii) alquilo C₁₋₆, y
- iii) halógeno-alquilo C₁₋₆;

25

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

30

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

35

R⁵ es heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en

- i) alquilo C₁₋₆,
- ii) halógeno,
- iii) alcoxi C₁₋₆, y
- iv), halógeno-alquilo C₁₋₆

40

X se selecciona entre el grupo que consiste en

45

- i)-S, y
- ii)-SO₂;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R¹ es halógeno.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R¹ es F.

55

- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^2 es alquilo C_{1-6} .
- 5 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^2 es Me.
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^2 es halógeno alquilo C_{1-6} .
- 10 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^2 es $-CHF_2$.
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} .
- 15 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^3 es Me.
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^4 es alquilo C_{1-6} .
- 20 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^4 es Me.
- 25 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^4 es hidrógeno.
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^3 es Me.
- 30 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^6 es hidrógeno.
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^7 es hidrógeno.
- 35 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^8 es hidrógeno.
- 40 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^9 es hidrógeno.
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^6 y R^8 juntos forman un heterociclilo de 5-6 miembros.
- 45 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que R^6 y R^8 forman un tetrahidrofurilo.
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X es SO_2 , R^1 es halógeno, R^2 es alquilo C_{1-6} , R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.
- 50 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X es SO_2 , R^1 es H, R^2 es Me, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.
- 55 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X es SO_2 , R^1 es halógeno, R^2 es alquilo C_{1-6} , R^3 es hidrógeno y R^4 es alquilo C_{1-6} .
- Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X es SO_2 , R^1 es H, R^2 es Me, R^3 es hidrógeno y R^4 es Me.
- 60 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X es SO_2 , R^5 es heteroarilo sustituido por uno halógeno seleccionado entre cloro y flúor.
- 65 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R^1 es halógeno, R^2 es alquilo C_{1-6} , R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R¹ es F, R² es Me, R³ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno.

5 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R¹ es halógeno, R² es alquilo- C₁₋₆, R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo C₁₋₆.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R¹ es F, R² es Me, R³ es hidrógeno y R⁴ es Me.

10 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R⁵ es heteroarilo sustituido por un halógeno seleccionado entre cloro y flúor.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R⁵ se selecciona entre

- i) cloro-piridinilo,
- ii) fluoro-piridinilo, y
- iii) 2H-pirazolilo.

20 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento en el que R⁵ es cloro-piridinilo.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento en donde R⁵ es fluoro-piridinilo.

25 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento en el que R⁵ es 2H-pirazol-3-ilo.

30 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R⁵ es 5-cloro-piridina-2-ilo o 5-fluoro-piridina-2-ilo.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R⁵ es 5-cloro-piridina-2-ilo.

35 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que R⁵ es 5-fluoro-piridina-2-ilo.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, en el que X es S.

40 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, en el que X es -SO₂.

45 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, seleccionado de entre el grupo que consiste en

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

50 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,

55 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin- 5-il)-4-fluoro-fenil]amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

60 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil 1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 5 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico, y
 10 [3-((3aR,8S,8aS)rel-6-amino-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-8-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, seleccionado de entre el grupo que consiste en

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 20 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 25 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 30 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 35 [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico, y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, seleccionado de entre el grupo que consiste en

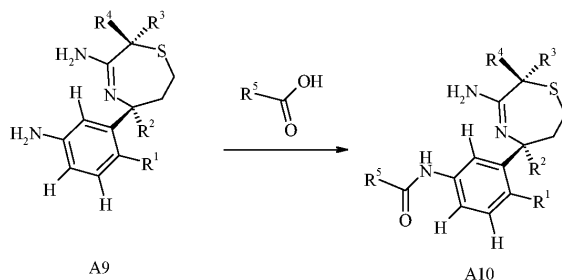
[3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 45 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico, y
 [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico.
 50

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, que es [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico.

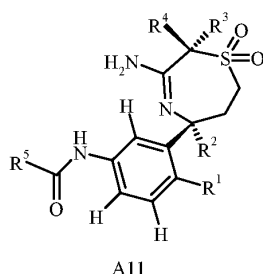
Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, que es [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, que es [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I como se define en el presente documento, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula A9 con un compuesto de fórmula A10,



opcionalmente, un compuesto de fórmula A10 puede reaccionar adicionalmente con un peróxido en un compuesto de fórmula A11,



en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ son como se definen en el presente documento.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento, siempre que se prepare mediante un procedimiento como se ha definido anteriormente.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso como inhibidor de la actividad BACE1 y/o BACE2.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso como inhibidor de la actividad BACE1.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso como inhibidor de la actividad BACE2.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso como inhibidor de la actividad BACE1 y BACE2.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β-amiloide y/o oligómeros de β-amiloide y/o placas β-amiloides y depósitos adicionales o la enfermedad de Alzheimer.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o la diabetes tipo 2.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de diabetes.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes tipo 2.

5 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se describe en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

10 Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para el uso en la inhibición de la actividad BACE1 y/o BACE2.

15 Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para el uso en la inhibición de la actividad de BACE1.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para el uso en la inhibición de la actividad BACE2.

20 Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para el uso en la inhibición de la actividad de BACE1 y BACE2.

25 Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas β -amiloides y depósitos adicionales o la enfermedad de Alzheimer.

30 Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

35 Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o la diabetes tipo 2.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

40 Una cierta forma de realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes tipo 2.

45 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en la inhibición de la actividad BACE1 y/o BACE2.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en la inhibición de la actividad BACE1.

50 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en la inhibición de la actividad BACE2.

55 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en la inhibición de la actividad BACE1 y BACE2.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas β -amiloides y depósitos adicionales o la enfermedad de Alzheimer.

60 Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en este documento para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o la diabetes tipo 2.

65

Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

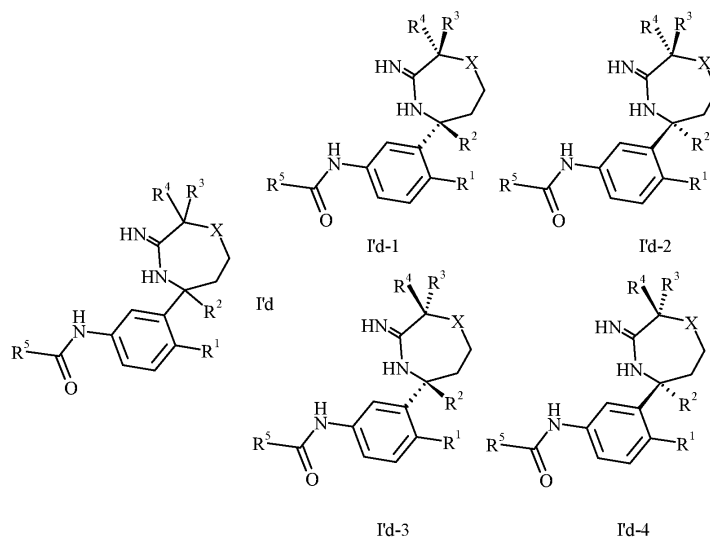
Una cierta forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes tipo 2.

También se describe un método para el uso en la inhibición de BACE1 y/o actividad BACE2, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas β -amiloides y depósitos adicionales, enfermedad de Alzheimer, diabetes o diabetes tipo 2, cuyo método comprende administrar el compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento a un ser humano o a un animal.

También se describe un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes de tipo 2, en el que dicho método comprende administrar un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento a un ser humano o a un animal.

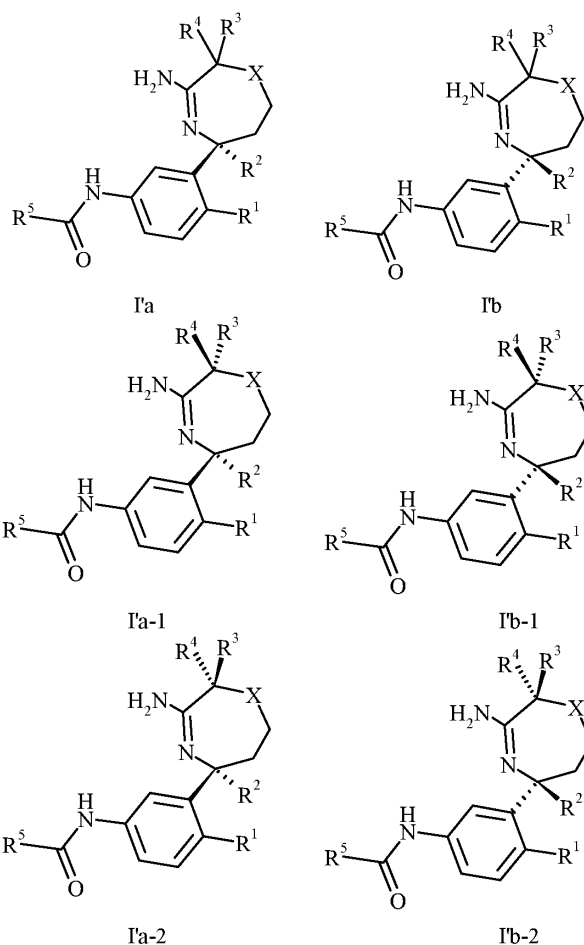
Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas de diastereoisómeros, mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o tautómeros, así como sus solvatos de los compuestos de fórmula I.

El experto en la materia reconocerá que los compuestos de fórmula I o I' pueden existir en formas tautoméricas, por ejemplo, I' puede existir en las siguientes formas tautoméricas:



Todas las formas tautoméricas están abarcadas en la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede ser determinada por la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, pueden separarse las mezclas racémicas de los compuestos de manera que los enantiómeros individuales estén aislados. La separación puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla de diastereoisómeros, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. Los ejemplos preferidos de isómeros de un compuesto de fórmula I' es un compuesto de fórmula I'a o un compuesto de fórmula I'b, en particular, I'b, en el que los residuos tienen el significado como se describe en cualquiera de las realizaciones.



- 5 En las formas de realización, donde se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, enantiómero ópticamente puro significa que el compuesto contiene >90% del isómero deseado en peso, preferiblemente >95% del isómero deseado en peso, o más preferiblemente >99% de el isómero deseado en peso, dicho porcentaje en peso está basado en el peso total del (de los) isómero(s) del compuesto. Compuestos quiralmente puros o compuestos quiralmente enriquecidos se pueden preparar mediante síntesis quiral selectiva o mediante la separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros puede llevarse a cabo en el producto final o, alternativamente, en un intermediario adecuado.

15 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas. El material de partida está comercialmente disponible o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Los residuos y variables previamente definidas seguirán teniendo el significado definido previamente salvo que se indique lo contrario.

20 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a través de un número de rutas sintéticas, por ejemplo, como se ilustra en los esquemas de más adelante. La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado anteriormente en este documento a menos que se indique lo contrario.

25 En más detalle, los compuestos de fórmula I pueden fabricarse mediante los métodos proporcionados a continuación, por los métodos proporcionados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidos para una persona experta en la técnica. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas descritos a continuación, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su correspondiente reactividad la secuencia de los pasos de reacción puede ser libremente alterada. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

35 Algunos procedimientos típicos para la preparación de compuestos de fórmula I se ilustran en los Esquemas A, B y C:

Las sulfinil iminas de fórmula A2 en general se pueden preparar en analogía a T.P. Tang y J. A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12, mediante condensación de una aril cetona y una sulfinamida, por ejemplo, una alquil sulfinamida, más preferiblemente (R)-(+)-tercbutilsulfinamida en presencia de un ácido de Lewis tal como por ejemplo, un alcóxido de titanio (IV), más preferiblemente etóxido de titanio (IV), en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF.

La conversión de la sulfinil imina A2 al éster de sulfinamida A3 se produce estereoselectivamente mediante el grupo director quiral como se describe por Tang y Ellman. La sulfinil imina A2 puede hacerse reaccionar con un enolato de titanio por ejemplo, generado a partir de un acetato de alquilo, preferiblemente acetato de etilo, LDA y clorotrisopropoxititanio a baja temperatura, preferiblemente a -78 °C en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF. Alternativamente el éster de sulfinamida A3 puede producirse a partir de sulfinil imina A2 mediante reacción de Reformatsky de un derivado de éster bromoacético y polvo de zinc, opcionalmente en la presencia de cloruro de cobre (I), en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF, a temperaturas entre 0 y 70 °C, preferiblemente a 23 °C.

El éster de sulfinamida A3 se puede reducir al alcohol A4 mediante la reducción del éster etílico con un hidruro alcalino, preferentemente borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF.

El tioacetato A5 puede prepararse a partir del alcohol A4 mediante un protocolo de Mitsunobu usando ácido tioacético, trifenilfosfina y un diazocarboxilato, preferiblemente DCAD o muerto en un disolvente tal como diclorometano.

La preparación de la nitrilo sulfinamida A6 se puede realizar desde el tioacetato A5 mediante la escisión del tioacetato en presencia del reactivo de alquilación, tales como análogos de haluros de acetonitrilo, con una base mineral, preferiblemente K₂CO₃ en un disolvente tal como metanol.

La hidrólisis del grupo director quiral en la nitrilo sulfinamida A6 para proporcionar el nitrilo amino A7 puede llevarse a cabo con un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o preferiblemente ácido clorhídrico en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente 1,4-dioxano.

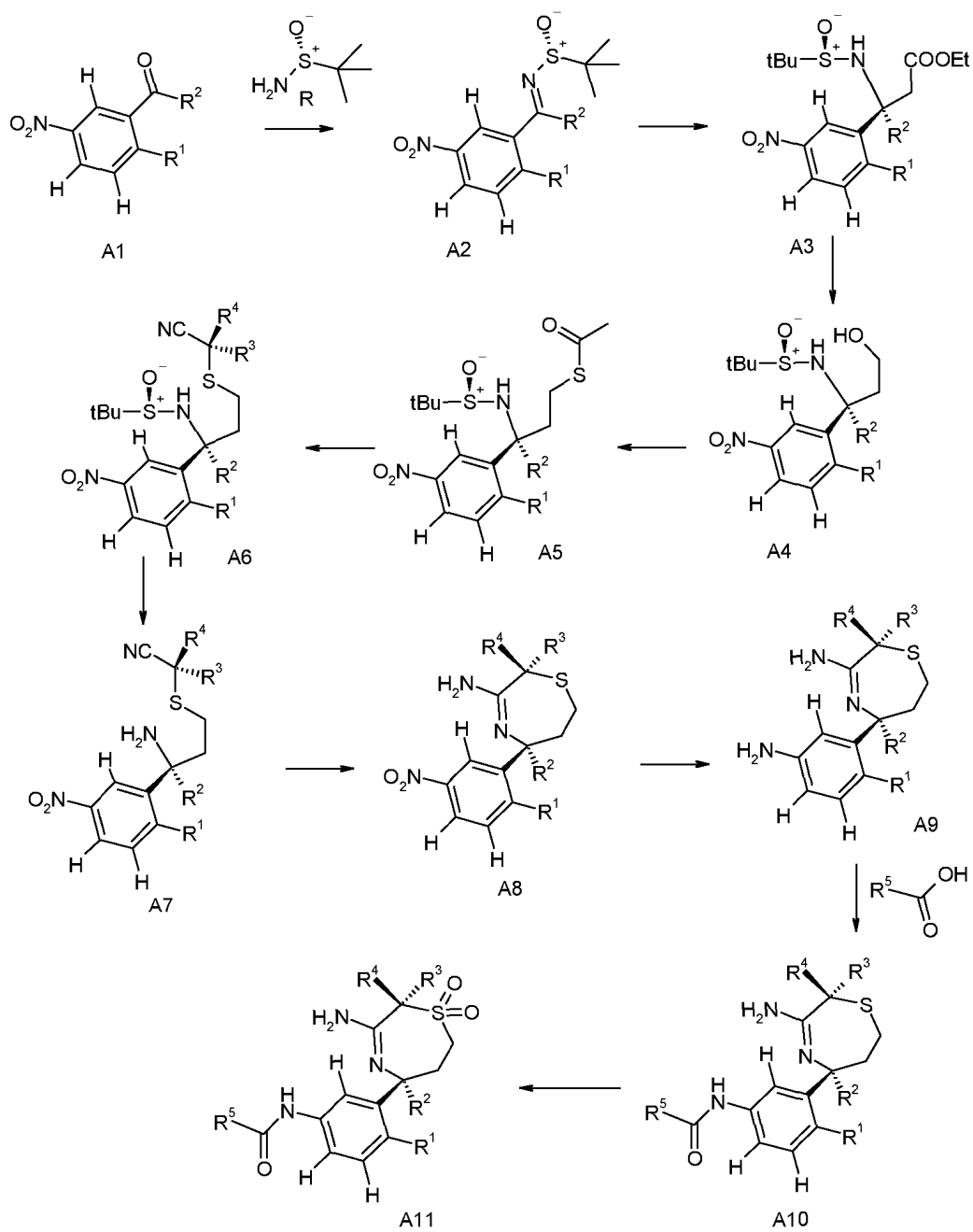
La aminotiazepina A8 se puede preparar mediante la reacción de nitrilo amino A7 y trimetil aluminio en un disolvente tal como un xileno, preferiblemente tolueno.

La reducción del grupo nitro en aminotiazepina A8 a la anilina A9 se puede lograr mediante reducción de metal tal como hierro o estaño, más preferiblemente cloruro de estaño en alcohol, más preferiblemente etanol acuoso, a temperatura elevada, más preferiblemente a 80 °C.

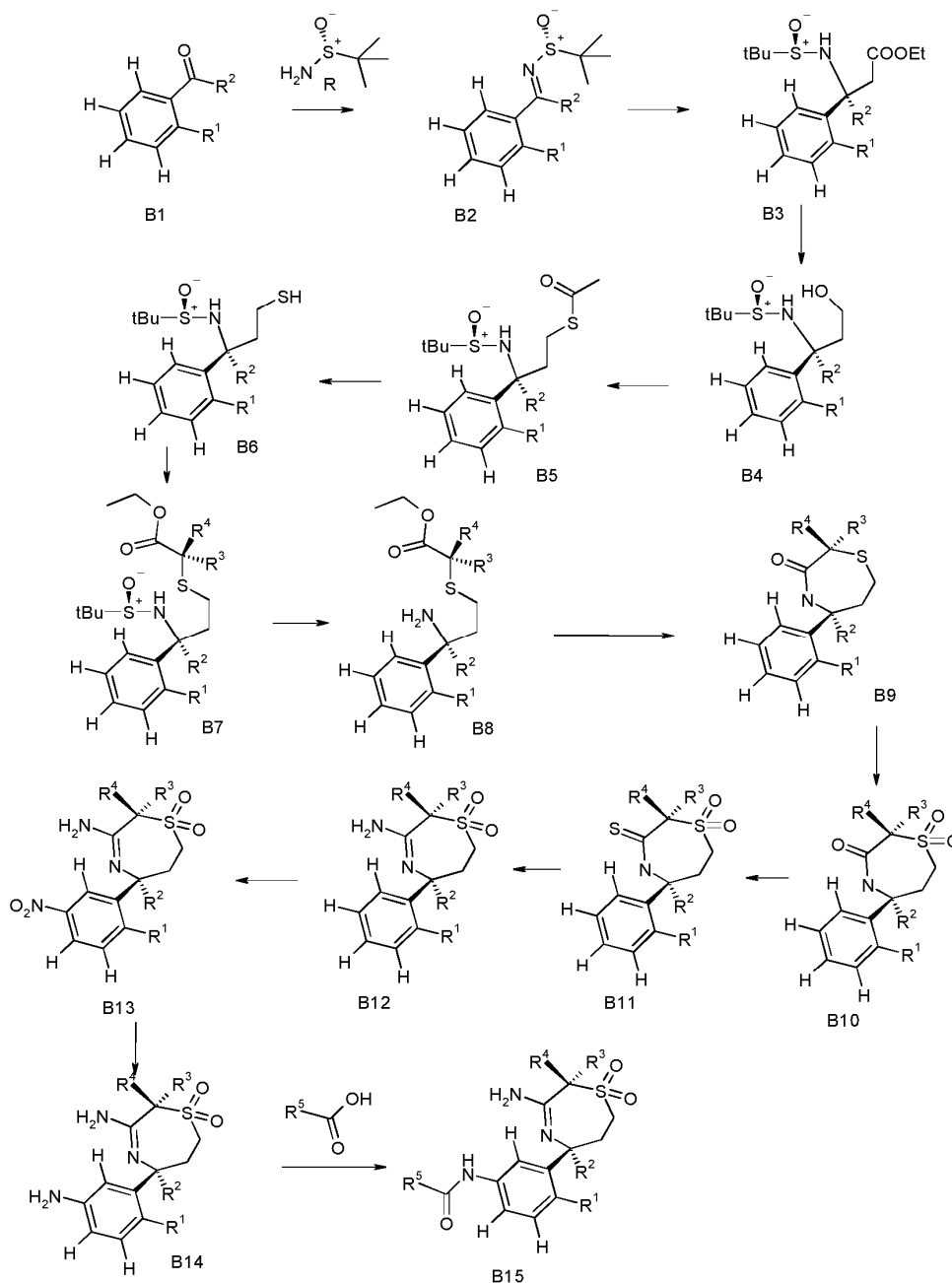
El acoplamiento de amida de la anilina A9 y un ácido carboxílico para proporcionar la amida A10 puede ser efectuada con una carbodiimida, por ejemplo, DCC o EDCI o una triazina, tales como DMTMM en un disolvente tal como diclorometano o metanol, respectivamente.

La preparación de la sulfona A11 se puede realizar desde la amida A10 mediante tratamiento con un peróxido, preferiblemente ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente tal como diclorometano.

Esquema A



Esquema B



Las sulfonil iminas de fórmula B2 en general se pueden preparar en analogía a T.P. Tang y J. A. Ellman, J. Org. Chem. 1,999, 64, 12, mediante condensación de una aril cetona y una sulfonamida, por ejemplo, una alquilo sulfonamida, más preferiblemente (R)-(+)-tercibutilsulfonamida en presencia de un ácido de Lewis tal como por ejemplo, un alcóxido de titanio (IV), más preferiblemente un etóxido de titanio (IV) en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF.

La conversión de la sulfonil imina B2 al éster de sulfonamida B3 se produce estereoselectivamente mediante el grupo director quiral como se describe en Tang y Ellman. La sulfonil imina B2 puede hacerse reaccionar con un enolato de titanio por ejemplo, generado a partir de un acetato de alquilo, preferiblemente acetato de etilo, LDA y clorotrisopropoxititanio a baja temperatura, preferiblemente a -78 °C en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF. Alternativamente el éster de sulfonamida B3 puede producirse a partir de sulfonil imina B2 mediante reacción de Reformatsky de un derivado de éster bromoacético y polvo de zinc, opcionalmente en presencia de cloruro de cobre (I), en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF, a temperaturas entre 0 y 70 °C, preferiblemente a 23 °C.

El éster de sulfonamida B3 se puede reducir al alcohol B4 mediante la reducción del éster etílico con un hidruro alcalino, preferentemente borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF.

- 5 El tioacetato B5 puede prepararse a partir del alcohol B4 mediante un protocolo de Mitsunobu usando ácido tioacético, trifenilfosfina y un diazocarboxilato, preferiblemente DCAD o DEAD en un disolvente tal como diclorometano.

- 10 El tiol B6 puede prepararse a partir del tioacetato B5 mediante escisión del acetato usando una base mineral, tal como carbonato potásico en metanol como disolvente.

El tiol B6 puede alquilarse en el éster B7 usando un reactivo de alquilación tal como análogos de éster de α -haluro con una base mineral, tales como carbonato de potasio en acetonitrilo como disolvente.

- 15 La hidrólisis del grupo director quiral en el éster B7 para proporcionar el éster de amino B8 se puede lograr con un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, preferiblemente en un disolvente tal como etanol, a temperaturas de 0 a 23 °C.

- 20 El éster amino B8 puede ciclarse a la lactama B9 usando una base tal como bis[bis(trimetilsilil) amino] estaño (II) en un disolvente etéreo, preferiblemente THF, a una temperatura de 23 °C a 50 °C.

El tioéter B9 puede oxidarse a la sulfona B10 por tratamiento con un reactivo oxidante, preferiblemente ácido metacloroperbenzoico, en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente.

- 25 La tiolactama B11 puede prepararse a partir de la sulfona B10 usando el reactivo de Lawesson en un disolvente etéreo tal como dioxano o THF preferiblemente a reflujo.

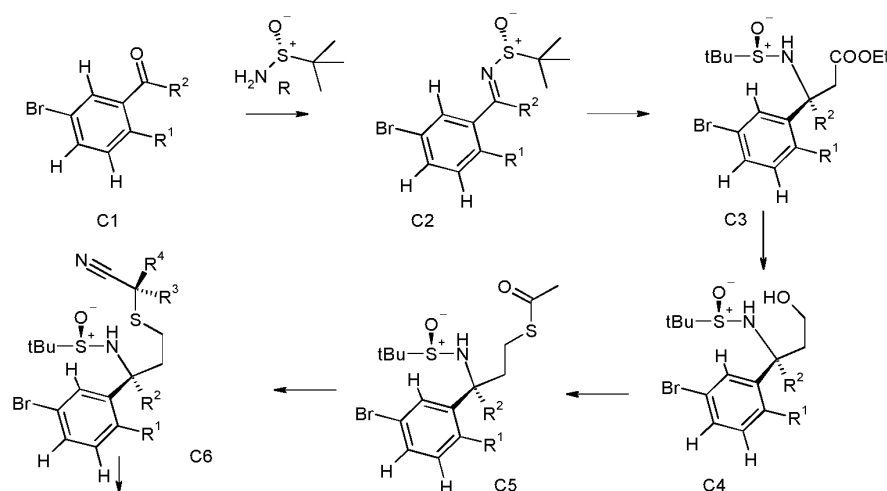
- 30 La 1,1-dioxo-[1,4]tiazepina B12 puede prepararse a partir de la tiolactama B11 por tratamiento con cloruro de mercurio (II) y una solución de amoníaco en metanol en un disolvente tal como THF a una temperatura de 120 °C en una cavidad de microondas.

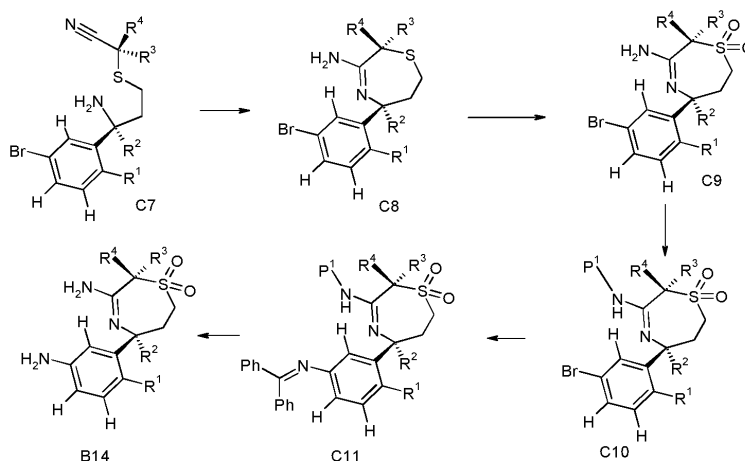
La introducción del grupo nitro en 1,1-dioxo-[1,4]tiazepina B12 para proporcionar B13 se realizó mejor de acuerdo con el procedimiento estándar que implica ácido sulfúrico y ácido nítrico a baja temperatura, preferiblemente a 0 °C.

- 35 La reducción del grupo nitro en B13 en la anilina B14 se puede lograr mediante reducción de metal tal como hierro o estaño, más preferiblemente cloruro de estaño en el alcohol, más preferiblemente etanol acuoso, a temperatura elevada, más preferiblemente 80 °C.

- 40 El acoplamiento de amida de la anilina B14 y un ácido carboxílico para proporcionar la amida B15 (= A11) se puede efectuar con una carbodiimida, por ejemplo, DCC o EDCI o una triazina, tales como DMTMM en un disolvente tal como diclorometano o metanol, respectivamente.

Esquema C





Las sulfinil iminas de fórmula general C2 se pueden preparar en analogía a T.P. Tang y J. A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12, mediante condensación de una aril cetona y una sulfonamida, por ejemplo, una alquil sulfonamida, más preferiblemente (R)-(+)-tercibutilsulfonamida en presencia de un ácido de Lewis tal como por ejemplo, un alcóxido de titanio (IV), más preferiblemente un etóxido de titanio (IV) en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF.

La conversión de la sulfinil imina C2 en el éster de sulfonamida C3 se produce estereoselectivamente mediante el grupo director quiral como se describe en Tang y Ellman. La sulfinil imina C2 puede hacerse reaccionar con un enolato de titanio por ejemplo, generada a partir de un acetato de alquilo, preferiblemente acetato de etilo, LDA y clorotriisopropoxititanio a baja temperatura, preferiblemente a -78°C en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF. Alternativamente el éster de sulfonamida C3 puede producirse a partir sulfinil imina C2 por reacción de Reformatsky de un derivado de éster bromoacético y polvo de zinc, opcionalmente en presencia de cloruro de cobre (I), en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF, a temperaturas entre 0 y 70°C , preferiblemente a 23°C .

El éster de sulfonamida C3 se puede reducir al alcohol C4 mediante la reducción del éster etílico con un hidruro alcalino, preferentemente borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico o más preferiblemente THF.

El tioacetato C5 puede prepararse a partir del alcohol C4 por un protocolo de Mitsunobu usando ácido tioacético, trifenilfosfina y un diazocarboxilato, preferiblemente DCAD o DEAD en un disolvente tal como diclorometano.

La preparación de nitrilo de sulfonamida C6 se puede lograr desde el tioacetato C5 por escisión del tioacetato en presencia del reactivo de alquilación, tal como análogos de haluros de acetonitrilo, con una base mineral, preferiblemente K_2CO_3 en un disolvente tal como metanol.

La hidrólisis del grupo director quiral en el nitrilo C6 para proporcionar el nitrilo amino C7 puede llevarse a cabo con un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, preferiblemente en un disolvente tal como dioxano, THF, acetato de etilo o metanol, a temperaturas entre 0 y 23°C .

El nitrilo amino C7 puede ciclarse en la amidina C8 usando un ácido de Lewis tal como trimetilaluminio en un disolvente inerte, preferentemente tolueno, a temperaturas entre 23°C y 100°C , preferiblemente 60°C .

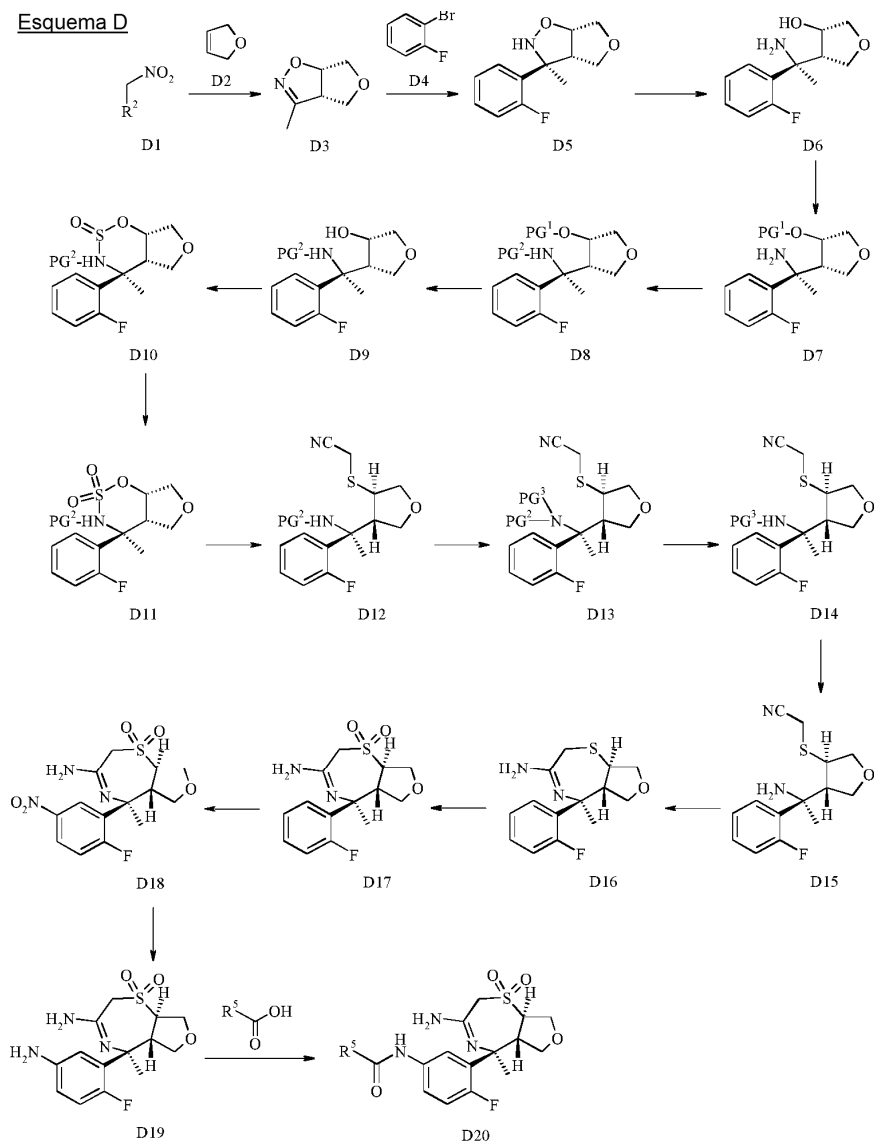
El tioéter C8 puede oxidarse a la sulfona C9 mediante tratamiento con un reactivo oxidante, preferiblemente ácido metacloroperbenzoico, en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente. Alternativamente, la oxidación puede llevarse a cabo utilizando peroximonosulfato de potasio (Oxona) en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente.

La protección del grupo amino en los compuestos de fórmula C9, para producir bromuros de arilo de fórmula C10 se puede realizar con cloruros de triarilmetilo, tales como cloruro de trifenilmetilo (Tr-Cl), cloruro de p-metoxifenildifenilmetilo (MMTr-Cl), cloruro de di(p-metoxifenil)fenilmetilo (DMTr-Cl) o cloruro de tri(p-metoxifenil)metilo (TMTr-Cl), preferiblemente DMTr-Cl, en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de una amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente clorado, tal como diclorometano o cloroformo, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente.

Los bromuros de arilo de fórmula C10 se pueden hacer reaccionar con equivalentes de amoníaco, tales como benzofenona imina, en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, tal como bis (dibencilidenacetona)paladio (0) $((\text{dba})_2\text{Pd})$ o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) $((\text{dba})_3\text{Pd}_2)$, y un ligando

adecuado, tal como rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (X-PHOS) o 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (t-Bu X-PHOS), en presencia de una base, tal como terc-butoxido de sodio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o 1,4-dioxano, bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón, a temperaturas comprendidas entre 80 y 110 °C, para producir compuestos de fórmula C 11.

La desprotección de los dos grupos amino en compuestos de fórmula C 11 se puede lograr por un procedimiento en un solo recipiente reaccionándolo primero con un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético, en disolventes clorados, tales como diclorometano o cloroformo, bajo condiciones anhidras a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente para escindir el grupo P1. A continuación, se añade agua o ácido clorhídrico acuoso para escindir la benzofenona imina y la reacción a temperatura ambiente produce diaminas de fórmula B14.



- Los compuestos anillados de fórmula general D20 se pueden preparar como se describe en el Esquema D. El material de partida está comercialmente disponible o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Los residuos y variables previamente definidas seguirán teniendo el significado definido previamente salvo que se indique lo contrario.
- El compuesto nitro D1 se hace reaccionar con olefina D2 en presencia de un reactivo de activación tal como por ejemplo, un isocianato, en particular isocianato de fenilo y una cantidad catalítica de una base, en particular una alquil amina, más particular, Et_3N , en un disolvente tal como benceno o tolueno, en particular benceno, o un éter de alquilo, en particular éter dietílico, o un disolvente clorado, en particular, diclorometano, para proporcionar el dihidroisoxazol D3.
- La arilación del dihidroisoxazol D3 con el bromuro de arilo D4 para proporcionar la isoxazolidina D5 se lleva a cabo por reacción de un haluro de arilo, en particular un bromuro de arilo con un reactivo de alquil litio, en particular n-

BuLi para proporcionar una especie de aril litio, que puede hacerse reaccionar con dihidroisoxazol D3 en presencia de una base de Lewis, preferiblemente trifluoruro de boro eterato en una mezcla de disolventes que consiste en un éter, en particular, THF y tolueno entre -100 °C y -20 °C, en particular a -78 °C.

5 La resolución de la isoxazolidina racémica D5 para proporcionar la isoxazolidina quiral se puede realizar mediante cromatografía líquida de alto rendimiento quiral (HPLC) usando una columna AD Chiralpack en una mezcla de n-heptano y etanol como eluyente.

10 La hidrogenólisis de la isoxazolidina D5 al aminoalcohol D6 se puede lograr mejor por hidrogenólisis de transferencia utilizando un catalizador de Pd, en particular Pd sobre carbono y una fuente de hidrógeno, por ejemplo, una sal de ácido fórmico, en particular formiato de amonio, en un disolvente prótico tal como un alcohol, en particular etanol.

15 El aminoalcohol D6 se puede proteger selectivamente en el oxígeno por O-sililación en el aminoalcohol O-sililado D7 con un clorosilano, en particular terc-butilclorodimetilsilano (PG1 = t-BuMe₂Si), en un disolvente clorado tal como diclorometano en presencia de una base de trialkilamina, en particular, trietilamina, piridina y un catalizador, en particular, 4-dimetilaminopiridina, entre 0 °C y 23 °C.

20 El aminoalcohol O-sililado D7 puede aminarse de forma reductiva en el aminoalcohol N-bencilado O-sililado D8 con un aldehído, en particular p-metoxibenzaldehído (PG² = PMB) o 2,4-dimetoxibenzaldehído (PG² = DMB), usando un agente reductor, en particular, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente clorado, en particular, 1,2-dicloroetano o diclorometano, en presencia de un ácido orgánico débil, en particular el ácido acético, entre 0 °C y 60 °C, preferentemente 23 °C.

25 El aminoalcohol N-bencilado O-sililado D8 se puede desililar en el aminoalcohol N-bencilado D9 haciéndolo reaccionar con una fuente de fluoruro, en particular, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), en un disolvente tal como THF entre 0 °C y 50 °C, preferiblemente a 23 °C.

30 El aminoalcohol N-bencilado D9 puede hacerse reaccionar con cloruro de tionilo en la sulfamidita cíclica D10 en presencia de una base de amina, en particular, piridina, en un disolvente clorado, en particular, diclorometano, comenzando a baja temperatura, tal como -78 °C y calentar hasta 0 °C o temperatura ambiente.

35 La sulfamidita cíclica D10 puede oxidarse en el sulfamidato cíclico D11 por un peryodato alcalino, tal como peryodato de sodio o potasio, en presencia de una sal de rutenio, tales como cloruro de rutenio (III), en mezclas de disolventes que consisten en agua, acetonitrilo y acetato de etilo o tetraclorometano a temperaturas entre 0 °C y 50 °C, preferiblemente a 23 °C.

40 El sulfamidato cíclico D11 puede abrirse regio- y estereoselectivamente con un nucleófilo de azufre, tal como mercaptoacetonitrilo, y posteriormente hidrolizarse en condiciones ácidas en el amino nitrilo N-bencilado D12. La apertura de anillo se produce en presencia de una base de amina, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 23 °C y 80 °C, preferiblemente a 60 °C. Después de la eliminación de todos los volátiles desde el paso de apertura del anillo al vacío por evaporación, la mezcla de reacción en bruto se somete a hidrólisis ácida en una mezcla de un ácido mineral, en particular ácido sulfúrico acuoso al 20%, y un disolvente tal como éter dietílico o diclorometano a temperaturas entre 0 °C y 50 °C, preferiblemente a 23 °C.

45 El amino nitrilo N-bencilado D12 se desprotege en amino nitrilo D15 en un protocolo de tres pasos: En primer lugar, el amino nitrilo N-bencilado D12 se hace reaccionar con un anhídrido orgánico, en particular, anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base de amina, en particular trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente clorado tal como diclorometano a temperaturas entre 0 °C y 40 °C, preferiblemente a 23 °C para proporcionar el amino nitrilo N-bencilado N-trifluoroacetilado D13. En segundo lugar, el amino nitrilo N-bencilado N-trifluoroacetilado D13 se desbencila en el amino nitrilo N-trifluoroacetilado D14 mediante reacción ordenada con un ácido orgánico fuerte, en particular el ácido trifluoroacético, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C, preferiblemente a 23 °C. En tercer lugar, el amino nitrilo N-trifluoroacetilado D14 se desacila en el amino nitrilo D15 por tratamiento con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio, en un disolvente alcohólico, en particular metanol o etanol, a temperaturas entre 0 °C y 60 °C, preferentemente a 23 °C.

El amino nitrilo D15 se puede ciclar en la amidina D16 usando un ácido de Lewis tal como trimetilaluminio en un disolvente inerte, preferentemente tolueno, a temperaturas de 23 °C a 100 °C, preferiblemente 60 °C.

60 El tioéter D16 puede oxidarse en la sulfona D17 por tratamiento con un reactivo oxidante, preferiblemente ácido metacloroperbenzoico, en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente. Alternativamente, la oxidación puede llevarse a cabo utilizando peroximonosulfato de potasio (Oxona) en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente.

65 La nitración de la amidina D17 para proporcionar la nitro-amidina D18 sigue un procedimiento estándar que implica ácido sulfúrico puro y ácido nítrico fumante sin necesidad de utilizar un disolvente a temperaturas entre 0 °C y 23 °C.

La reducción del grupo nitro en el intermediario D18 para proporcionar la anilina D19 puede llevarse a cabo por hidrogenación usando un catalizador tal como Pd sobre carbono en disolventes próticos, tales como alcoholes, en particular, etanol o metanol.

- 5 El acoplamiento de amida selectivo de la anilina D19 y un ácido carboxílico para proporcionar la amida D20 se puede efectuar con cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) hidratado en un disolvente tal como un alcohol, en particular metanol.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar conocidos por la persona experta en la técnica, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano o THF, y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos generalmente se pueden aislar por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede llevarse a cabo por tratamiento de un compuesto de este tipo con una base. Un método posible para formar una sal de este tipo es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tales como por ejemplo, $M(OH)_n$, en donde M = metal o catión de amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de agua tetrahidrofurano) y para eliminar el disolvente por evaporación o liofilización. Sales particulares son clorhidrato, formiato y trifluoroacetato.

- 20 En tanto que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I, así como todos los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo a métodos similares o con arreglo a los métodos establecidos en este documento. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, son conocidos en la técnica o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica o en analogía a los mismos.

- 25 Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden derivarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto parental in vivo.

Ensayos farmacológicos

- 30 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención están asociados con la inhibición de la actividad BACE1 y/o BACE2. Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo proporcionado a continuación.

- 35 Ensayo de disminución de A β celular:

- Se utilizaron células HEK293 humanas transfectadas establemente con un vector que expresa un cDNA del gen APP wt humano (APP695) para evaluar la potencia de los compuestos en un ensayo celular. Las células se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio de cultivo celular (Iscove, más 10% (v/v) de suero bovino fetal, glutamina, penicilina/estreptomicina) hasta aproximadamente 80% de confluencia y los compuestos se añadieron a una concentración 10x en un volumen 1/10 de medio sin FCS que contiene 8% de DMSO (concentración final de DMSO se mantuvo a 0,8% v/v). Después de 18-20 horas de incubación a 37 °C y 5% CO₂ en un incubador humidificado el sobrenadante del cultivo se recogió para la determinación de las concentraciones de A β 40. Placas de 96 pocillos de ELISA (por ejemplo, Nunc Maxisorb) se recubrieron con anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente el extremo C-terminal de A β 40 (Brockhaus et al., NeuroReport 9, 1481-1486; 1998). Tras el bloqueo de los sitios de unión no específicos con, por ejemplo 1% de BSA y el lavado, se añadieron los sobrenadantes de cultivos en diluciones adecuadas junto con un anticuerpo de detección A β acoplado a peroxidasa de rábano picante (por ejemplo, anticuerpo 4G8, Senetek, Maryland Heights, MO) y se incubó durante 5 a 7 horas. Posteriormente los pocillos de la placa de microtitulación se lavaron extensamente con solución salina tamponada con Tris que contiene 0,05% de Tween 20 y el ensayo se desarrolló con tetrametilbencidina/H₂O₂ en tampón de ácido cítrico. Después de detener la reacción con un volumen de H₂SO₄ 1 N se midió la reacción en un lector de ELISA a 450 nm de longitud de onda. Las concentraciones de A β en los sobrenadantes de cultivo se calcularon a partir de una curva estándar obtenida con cantidades conocidas de péptido A β puro.

- 55 Ensayo para la inhibición de BACE mediante la medición de la escisión de TMEM27 celular:

- El ensayo utiliza el principio de la inhibición de la escisión de TMEM27 humana por BACE2 celular endógeno en la línea celular de rata Insle y diseminación desde la superficie celular al medio de cultivo, seguido por la detección en un ensayo ELISA. La inhibición de BACE2 impide la división y diseminación de una manera dependiente de la dosis.

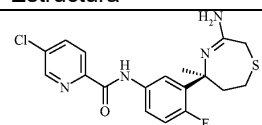
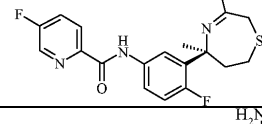
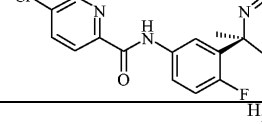
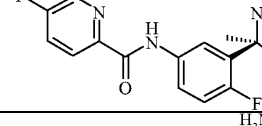
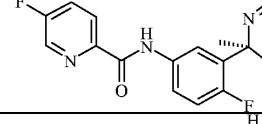
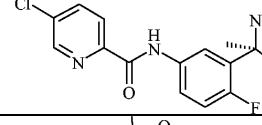
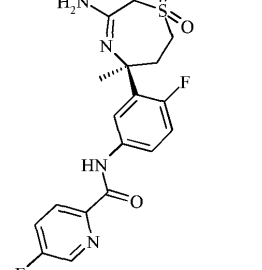
- 60 La línea celular estable "INS-TMEM27" representa una línea de células derivada de INS1e con expresión inducible (utilizando el sistema de TetOn) de hTMEM27 de longitud completa de una manera dependiente de doxiciplina. Las células se cultivan durante todo el experimento en RPMI1640 + Glutamax (Invitrogen) penicilina/estreptomicina, 10% de suero bovino fetal, piruvato 100 mM, 5 mM beta-mercaptoetanol, 100 microgramos/ml de G418 y 100

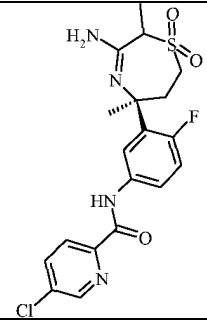
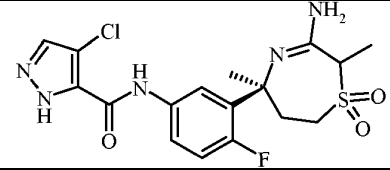
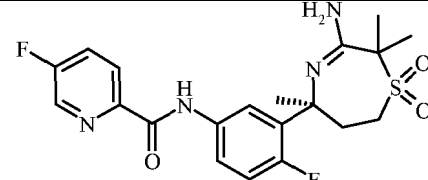
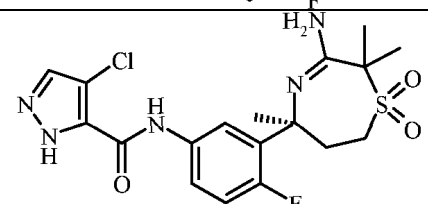
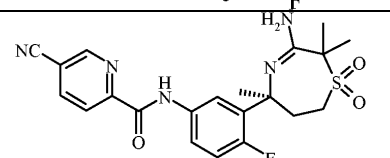
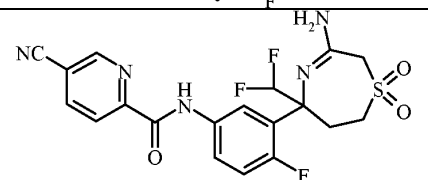
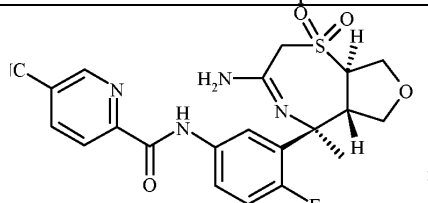
microgramos/ml de higromicina y se cultivan en cultivo adherente a 37 °C en una incubadora de cultivo celular CO₂ estándar.

- 5 Las células INS-TMEM27 se siembran en placas de 96 pocillos. Después de 2 días de cultivo, se añade inhibidor BACE2 en un rango de concentraciones como es requerido por el ensayo y después de dos horas más, se añade la doxiciclina a una concentración final de 500 ng/ml. Las células se incubaron durante otras 46 horas y se recogió el sobrenadante para la detección de TMEM27 diseminado.

- 10 Un ensayo de ELISA (usando un par de anticuerpos de ratón anti-TMEM27-humano, generado contra el dominio extracelular de TMEM27) se utiliza para la detección de TMEM27 en el medio de cultivo. Se calcula un CE₅₀ para la inhibición de BACE2 utilizando la lectura de ELISA para cada concentración de inhibidor con un programa de ajuste de curva estándar tal como XLFit para el programa de hoja de cálculo Excel.

Tabla 1: Valores de CI₅₀ de ejemplos seleccionados.

Ej.	Estructura	BACE2 CI ₅₀ [μM]	BACE1 CI ₅₀ [μM]
1		0,167	0,0063
2		0,079	0,016
3		0,005	0,003
4		0,004	0,021
5		0,02	0,17
6		0,14	0,009
7		0,002	0,004

8		0,016	0,03
9		0,858	0,3
10		0,181	0,062
11		-	2,290
12		-	0,053
13		-	0,260
14		-	0,078

Composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, efectuarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

10 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no suelen ser necesarios vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos y similares.

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

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte también son proporcionados por la presente invención, ya que es un proceso para su producción, que comprende poner uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, tienen, que ser ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede excederse cuando se encuentre indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla, sino que sirven meramente como representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 1-500 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

Ejemplo A

Los comprimidos de la siguiente composición se fabricadas de la manera habitual:

Tabla 2: posible composición de comprimido

Ingrediente	mg/ comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Agregar el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican las cápsulas con la siguiente composición:

Tabla 3: posible composición de ingredientes para cápsulas

Ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Llenar en una cápsula adecuada.

El compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y luego en una máquina trituradora. La mezcla se devuelve al mezclador; el talco se añade al mismo y se mezcla a fondo. La mezcla se introduce mediante la máquina en cápsulas adecuadas, pe. cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican las cápsulas de gelatina blanda con la siguiente composición:

Tabla 4: posible composición de ingredientes para cápsula de gelatina blanda

Ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula I	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

Tabla 5: posible composición de cápsulas de gelatina blanda

Ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol 85%	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
total	116,5

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se disuelve en una fusión caliente de los otros ingredientes y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan según los procedimientos habituales.

Ejemplo C

Se fabrican los supositorios de la siguiente composición:

Tabla 6: posible composición de supositorio

Ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula I	15
Masa de supositorio	1285
total	1300

Procedimiento de fabricación

La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45 °C. Acto seguido, se le añade el compuesto en polvo fino de fórmula I y se agita hasta que se haya dispersado por completo. La mezcla se vierte en moldes de supositorio de tamaño adecuado, se deja enfriar; los supositorios se retiran de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o de aluminio.

Ejemplo D

Las soluciones inyectables de la siguiente composición se fabrican:

Tabla 7: posible composición de solución inyectable

Ingrediente.	mg/solución inyectable
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se llena en viales usando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo E

Sobres de la siguiente composición se fabrican:

Tabla 8: posible composición de sobres

Ingrediente	mg/sobre
Compuesto de fórmula I	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetil celulosa sódica	14
Polivinilpirrolidona K 30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en sobres.

Parte experimental

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

General:

EM: Los espectros de masas (EM) se miden mediante el método positivo o negativo de pulverización iónica (ISP o ISN) en un SCIEX API 300 de Perkin-Elmer o mediante el método de impacto de electrones (EI, 70 eV) en un espectrómetro Finnigan MAT SSQ 7000.

Abreviaturas:

DCAD = Di p-clorobencilazodicarboxilato; DCC = N,N'-diciclohexil-carbodiimida, DCE = 1,2-dicloroetano, DCM = diclorometano, DIPEA = diisopropiletilamina, DMAc = dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetil sulfóxido, EDCI = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, HATU = 1-[bis(dimetilamino) metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato, DMTMM = cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio; HCl = cloruro de hidrógeno, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, LDA diisopropilamida de litio, EM = espectro de masas, RMN = resonancia magnética nuclear, TEA = trietilamina, TBME = terc-butil metil éter, y THF = tetrahidrofuran.

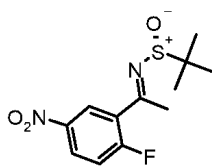
Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

Síntesis del intermediario de sulfinil iminas A2

Procedimiento general

A una solución de la (R)-(+)-terc-butilsulfonamida (66 mmol) en THF (350 ml) se añadió posteriormente la cetona A1 (72,6 mmol) y etóxido de titanio (IV) (132 mmol) y la solución se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a 22 °C, se trató con salmuera (400 ml), la suspensión se agitó durante 10 min y se filtró sobre dicalita. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice con ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar la sulfinil imina A2 pura.

Intermediario A2A



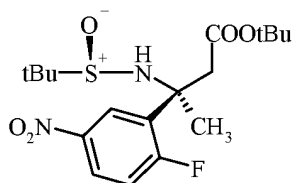
A partir de 1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-etanona, el producto [1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite marrón pálido. EM (ISP): $m/z = 287,1 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario de los ésteres de sulfonamida A3

Procedimiento general (a través de la reacción de Reformatsky)

En un aparato seco una suspensión de polvo de zinc recién activado (1,63 g, 24,9 mmol) en THF seco (70 ml) se calentó bajo una atmósfera inerte a reflujo. Se añadió por goteo una solución de la sulfinil imina A2 (24,9 mmol) y el bromo-acetato (24,9 mmol) en THF seco (15 ml) durante un periodo de 15 min y la suspensión se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla enfriada se repartió entre NH_4Cl acuoso saturado y acetato de etilo, la capa orgánica se secó y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando heptano/acetato de etilo para proporcionar el éster de sulfonamida A3.

Intermediarios A3A



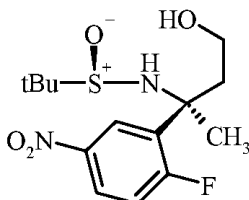
A partir de la [1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-et-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto (S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de terc-butilo se obtuvo en forma de aceite de color marrón pálido. EM (ISP): $m/z = 403,2 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario alcohol de sulfonamida A4

Procedimiento general

Una solución del éster de sulfonamida A3 (12,7 mmol) en THF seco (50 ml) se trató a 0°C con borohidruro de litio (25,3 mmol) y la agitación se continuó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (2 ml) y agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar el intermediario alcohol de sulfonamida A4 puro.

Intermedio A4A



A partir de (S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de terc-butilo, el producto [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 333,3 [M+H]^+$.

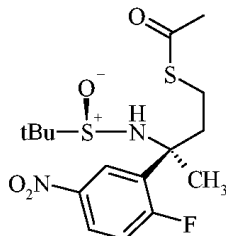
Síntesis del intermediario tioacetato de sulfonamida A5

Procedimiento general

Una solución de trifenilfosfina (4,73 g, 18,1 mmol) en 50 ml de DCM seco a 0°C en atmósfera de argón se trató con DCAD (6,63 g, 18,1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 min. A la mezcla de reacción anterior se añadió una solución de ácido tioacético (1,37 mg, 18,1 mmol) y el alcohol A4 (3,0 g, 9,03 mmol)

en 10 ml de DCM seco. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h a esa temperatura. El precipitado blanco, que se formó durante el curso de la reacción, se separó por filtración. El filtrado se diluyó con más diclorometano y se extrajo con una solución acuosa de carbonato de sodio 1 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 3,2 g de producto puro.

Intermediario A5A



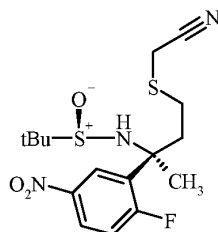
A partir de [(S)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto tioacetato de S-[(S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)butilo] se obtuvo como un aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 391,3 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario nitrilo de sulfinamida A6

Procedimiento general

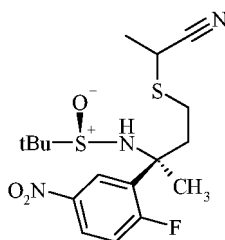
Una solución de tioacetato A5 (1,3 g, 3,33 mmol) en 19 ml de metanol bajo argón se trató con bromo acetonitrilo (2,23 g, 16,6 mmol) y carbonato de potasio (460 mg, 3,33 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El medio de reacción se vertió en un embudo de separación lleno con acetato de etilo y se extrajo con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 1,05 g del nitrilo de sulfinamida A6.

Intermediario A6A



A partir de tioacetato de S-[(S)-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)butilo], el producto [(S)-3-cianometilsulfanil-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 388,1 [M+H]^+$.

Intermediario A6B



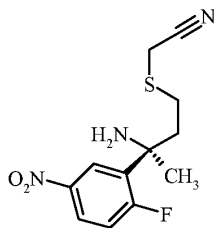
A partir de tioacetato de S-[(S)-3-(5-nitro-fenil-2-fluoro)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butilo], el producto [(S)-3-(ciano-metil-metilsulfanil)-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico como una mezcla de epímeros se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 402,1 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario nitrilo amino A7

Procedimiento general

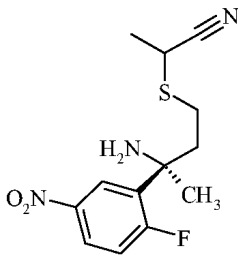
Una solución de nitrilo sulfonamida (1 g, 2,49 mmol) en 20 ml de MeOH a 0 °C se trató con una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1,56 ml, 6,23 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min hasta la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación al vacío hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 502 mg de nitrilo amino A7.

Intermediario A7A



A partir de [(S)-3-cianometilsulfanil-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-1-metil-propil]-amida (R) del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico, el producto [(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitrofenil) butilsulfanil]-acetronitrilo se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 284,3 [M+H]^+$.

Intermediario A7B



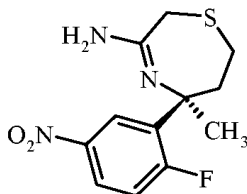
A partir de [(S)-3-(ciano-metil-metilsulfanil)-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto 2-[(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-butilsulfanil]-propionitrilo se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 298,0 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario 1,4-tiazepina A8

Procedimiento general

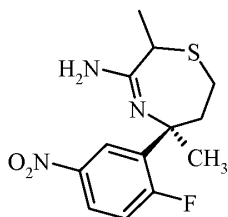
A una solución de nitrilo amino A6 (0,715 g, 2,51 mmol) en 25 ml de tolueno seco a 0 °C se añadió lentamente una solución de trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (1,26 ml, 2,51 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y finalmente se agitó a 60 °C durante un período de dos horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua a 0 °C y se agitó durante un período de 15 min, el precipitado formado se filtró sobre Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 575 mg de un aceite amarillo. Rendimiento: 81%

Intermediario A8A



A partir de [(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-butilsulfanil]-acetronitrilo, se obtuvo el producto (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina en forma de un aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 284,3 [M+H]^+$.

Intermediario A8B



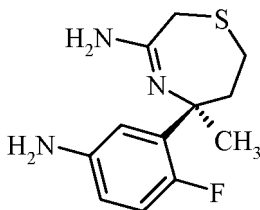
5 A partir de 2-[(S)-3-amino-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-butilsulfanil]-propionitrilo, se obtuvo el producto (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina en forma de un aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 298,3 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario anilina A9

Procedimiento general

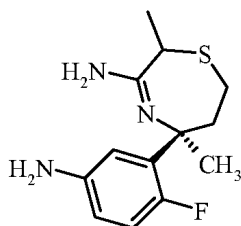
10 A una solución de nitrobenceno A7 (140 mg, 0,47 mmol) en 4,0 ml de EtOH se le añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (321 mg, 1,42 mmol) (precipitado formado al instante que se disolvió después del calentamiento). La reacción se agitó a 80 °C
15 durante 1,5 h y controlada mediante TLC Si-NH_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80:18:2), que mostró la conversión completa. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de NaOH 1N, la adición de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado se filtró sobre Celite, se separaron las dos fases en el filtrado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice modificada con amina con una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH para proporcionar la anilina pura.

Intermediario A9A



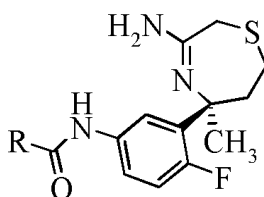
25 A partir de (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina, se obtuvo el producto (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 254,3 [M+H]^+$.

Intermediario A9B



35 A partir de (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina, se obtuvo el producto (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina como una aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 268,1 [M+H]^+$.

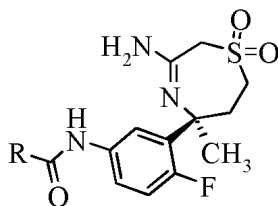
Síntesis del intermediario amida A10



Procedimiento general

A una solución del ácido (0,16 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió a 22 °C cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (0,19 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de la anilina A9 (0,15 mmol) en MeOH (2 ml) y la agitación se continuó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con Na₂CO₃ acuoso saturado, El MeOH se evaporó y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano y una solución de 3% de trietilamina en metanol.

Síntesis del intermediario amida A11



Procedimiento general

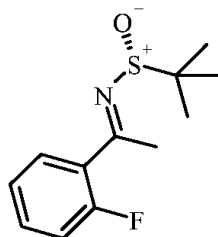
Una solución de amida A10 (0,05 g, 0,133mmol) en 1,5 ml de CH₂Cl₂ seco a 0 °C se trató con m-CPBA (0,065 g, 0,266 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano y una solución al 3% de trietilamina en metanol.

Síntesis del intermediario sulfinil iminas B2

Procedimiento general

A una solución de la (R)-(+)- terc-butilsulfamida (66 mmol) en THF (350 ml) se añadió posteriormente la cetona B1 (72,6 mmol) y etóxido de titanio (IV) (132 mmol) y la solución se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a 22 °C, se trató con salmuera (400 ml), la suspensión se agitó durante 10 min y se filtró sobre dicalita. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice con ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar la sulfinil imina B2 puro.

Intermediario B2A



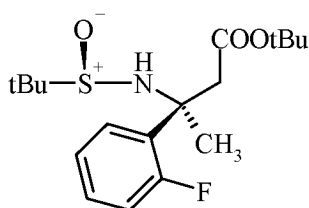
A partir de 1-(2-fluoro-fenil)-etanona, el producto [1-(2-fluoro-fenil)-et-(E)-iliden]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como aceite de color marrón pálido. EM (ISP): m/z = 242,2 [M+H]⁺.

Síntesis de los intermediarios de los ésteres de sulfnamida B3

Procedimiento general (a través de la reacción de Reformatsky)

En un aparato seco una suspensión de polvo de zinc recién activado (1,63 g, 24,9 mmol) en THF seco (70 ml) se calentó bajo una atmósfera inerte a reflujo. Se añadió gota a gota una solución de la sulfinil imina B2 (24,9 mmol) y el bromo-acetato (24,9 mmol) en THF seco (15 ml) durante un período de 15 min y la suspensión se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla enfriada se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y acetato de etilo, la capa orgánica se secó y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida utilizando heptano/acetato de etilo para proporcionar el éster de sulfnamida B3.

Intermediarios B3A



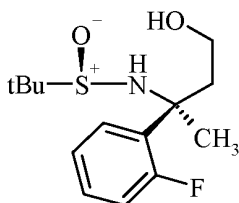
A partir de [1-(2-fluoro-fenil)-et-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico, el producto (S)-3-(2-fluoro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de terc-butilo se obtuvo en forma de aceite de color marrón pálido. EM (ISP): $m/z = 358,1 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario de alcoholes de sulfinamida B4

Procedimiento general

Una solución del éster de sulfinamida B3 (12,7 mmol) en THF seco (50 ml) se trató a 0 °C con borohidruro de litio (25,3 mmol) y la agitación continuó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (2 ml) y agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar el Intermediario alcohol de sulfinamida B4 puro.

Intermediario B4A



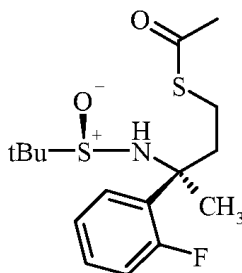
A partir de (S)-3-(2-fluoro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)butirato de terc-butilo, el producto [(S)-1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 288,2 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario tioacetato de sulfinamida B5

Procedimiento general

Una solución de trifetilfosfina (4,73 g, 18,1 mmol) en 50 ml de DCM seco a 0 °C en atmósfera de argón se trató con DCAD (6,63 g, 18,1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción anterior se añadió una solución de ácido tioacético (1,37 mg, 18,1 mmol) y alcohol B4 (3,0 g, 9,03 mmol) en 10 ml de DCM seco. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h a esa temperatura. El precipitado blanco, que se formó durante el curso de la reacción, se separó por filtración. El filtrado se diluyó con más DCM y se extrajo con una solución acuosa 1 M de Na_2CO_3 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para producir 3,2 g de tioacetato de sulfonamida B5.

Intermediario B5A



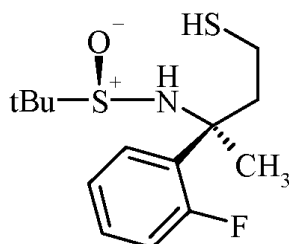
A partir de [(S)-1-(2-fluoro-fenil)-3-propil-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico, se obtuvo el producto tioacetato de S-[(S)-3-(2-fluoro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butilo] como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 346,2 [M+H]^+$.

5 Síntesis del intermediario tiol sulfonamida B6

Procedimiento general

10 Una solución de tioacetato de sulfonamida B5 (1,25 g, 3,62 mmol) en 25 ml de MeOH se trató con K_2CO_3 (600 mg, 4,34 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un período de una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación hasta la sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 810 mg de tiol sulfonamida B6.

15 Intermediario B6A



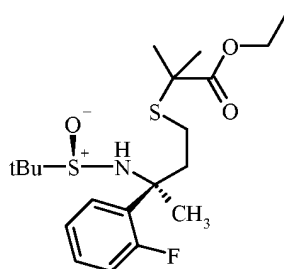
20 A partir de tioacetato de S-[(S)-3-(2-fluoro-fenil)-(R)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butilo], el producto [(S)-1-(2-fluoro-fenil)-3-mercapto-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 304,4 [M+H]^+$.

Síntesis del intermediario éster de sulfonamida B7

25 Procedimiento general

Una solución de tiol sulfonamida B6 (1,8 g, 5,93 mmol) en 30 ml de CH_3CN , se trató con éster de bromo (1,45 g, 7,41 mmol) y carbonato de potasio (1,23 g, 8,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 1,68 g del éster de sulfonamida B7 como un aceite incoloro.

Intermediario B7A



35 A partir de [(S)-1-(2-fluoro-fenil)-3-mercapto-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico, el producto (R)-2-[(S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butilsulfanil]-2-metil-propionato de etilo se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 418,4 [M+H]^+$.

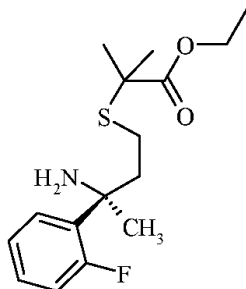
40 Síntesis del intermediario éster de amino B8

Procedimiento general

45 Una solución de éster de sulfonamida B7 (1,47 g, 3,52 mmol) en 15 ml de MeOH a 0 °C se trató con una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (4,4 ml, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un período de una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación

en vacío hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 1,05 g del éster de amino B8.

Intermediario B8A



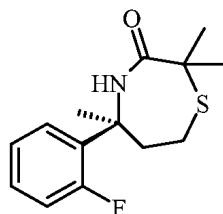
A partir de (R)-2-[(S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butilsulfanil]-2-metil-propionato de etilo, el producto 2-[(S)-3-amino-3-(2-fluorofenil)-butilsulfanil]-2-metil-propionato de etilo se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 314,3$ $[M+H]^+$.

Síntesis del intermediario lactama B9

Procedimiento general

Una solución de amino éster B8 (1,05 g, 3,35 mmol) en 20 ml de THF seco en atmósfera de argón se trató con bis[bis(trimetilsilil)amino]estaño (II) (1,49 ml, 3,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante un período de tres horas y el medio de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo que se agitó durante un período de 15 min. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® para eliminar el precipitado, se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación al vacío hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 480 mg de la lactama B9.

Intermediario B9A



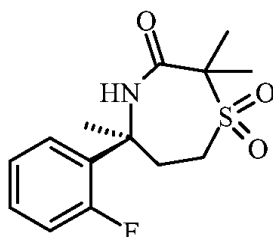
A partir de 2-[(S)-3-amino-3-(2-fluoro-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-propionato de etilo, el producto (S)-5-(2-fluoro fenil)-2,2,5-trimetil-[1,4]tiazepan-3-ona se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): $m/z = 268,1$ $[M+H]^+$.

Síntesis del intermediario sulfona B10

Procedimiento general

Una solución de lactama B9 (480 mg, 1,8 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 se trató con m-CPBA (929 mg, 3,77 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante un período de 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación al vacío hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 525 mg de sulfona B10.

Intermediario B10A



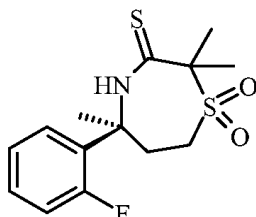
A partir de (S)-5-(2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-[1,4]tiazepan-3-ona, se obtuvo el producto (S)-5-(2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-diolo-1λ⁶-[1,4]tiazepan-3-ona en forma de aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 300,1 [M+H]⁺.

Síntesis de la tioamida intermedia B11

procedimiento general

[0272] Una solución de sulfona B10 (525 mg, 1,75 mmol) en 10 ml de THF seco se trató con reactivo de Lawesson (922 mg, 2,28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante un período de 2 horas. El medio de reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo para proporcionar 415 mg del B11 tioamida.

Intermediario B11A



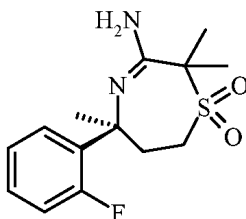
A partir de (S)-5-(2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-diolo-1λ⁶-[1,4]tiazepan-3-ona, el producto (S)-5-(2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-diolo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepan-3-tiona se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (ISP): m/z = 316,1 [M+H]⁺.

Síntesis del intermediario 1,1-dioxo[1,4]tiazepin B12

Procedimiento general

Una solución de tioamida B11 (415 mg, 1,32 mmol) en 5 ml de THF se trató con cloruro de mercurio (II) (357 mg, 1,32 mmol) y una solución de amoníaco 7 N en MeOH (752 μL, 5,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min en una cavidad de microondas. Se filtró el medio de reacción a través de Celite para eliminar la sal de mercurio que precipitó en forma de polvo negro, el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación al vacío hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano y metanol para proporcionar el 1,1-dioxo [1,4]tiazepin B12.

Intermediario B12A



A partir de (S)-5-(2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-diolo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepan-3-tiona, se obtuvo el producto (S)-5-(2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-ilamina como un aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 299,1 [M+H]⁺.

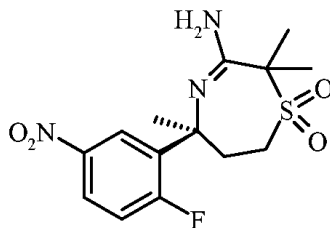
Síntesis del intermediario nitro B13

Procedimiento general

1,1-dioxo [1,4]tiazepin B12 (300 mg, 1,01 mmol) se disolvió en H₂SO₄ 97% (fue necesario ultrasonido para completar la disolución, fuerte color rojo oscuro una vez completamente disuelto) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición lenta de ácido nítrico 100% (45 μL, 1,01 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de 15 minutos a 0 °C. El medio de reacción se vertió lentamente en una mezcla de acetato de etilo y agua/hielo, la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La mezcla anterior se enfrió a 0 °C y se añadió carbonato de potasio hasta alcanzar un pH de 10-11. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación al vacío hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por

cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano y una solución de 10% de trietilamina en metanol para proporcionar 185 mg del nitro B13

Intermediario B13A



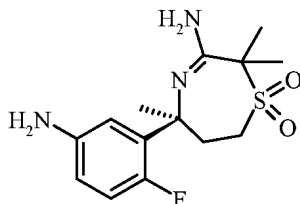
A partir de (S)-5-(2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-1,4] tiazepin-3-ilamina, se obtuvo el producto (S)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-1,4]tiazepin-3-ilamina como un aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 344,1 [M+H]⁺.

Síntesis del intermediario anilina B14

Procedimiento general

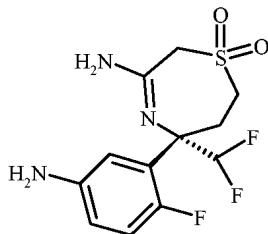
A una solución de nitrobenceno B13 (140 mg, 0,47 mmol) en 4,0 ml EtOH se le añadió SnCl₂•2H₂O (321 mg, 1,42 mmol) (precipitado formado al instante que se disolvió después del calentamiento). La reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 h y se controló mediante TLC Si-NH₂ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:18:2), que mostró la conversión completa. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de NaOH 1N, se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado se filtró sobre Celite®, se separaron las dos fases en el filtrado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre una sílice modificada con amina con una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH para proporcionar la anilina B14 pura.

Intermediario B14A



A partir de (S)-5-(5-nitro-fenil-2-fluoro)-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-1,4]tiazepin-3-ilamina, el producto (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-1,4]tiazepin-3-ilamina se obtuvo como un aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 314,1 [M+H]⁺.

Intermediario B14B



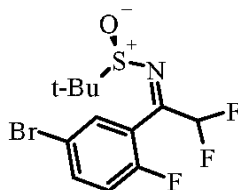
Una solución de {(RS)-5-[5-(benzhydridiliden-amino)-2-fluoro-fenil]-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-1,4]tiazepin-3-il}-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]amina (207 mg, 263 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,01 ml, 13,1 mmol). La solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Con el fin de escindir el intermediario benzofenonimina, se añadieron ácido clorhídrico (1 M, 2,63 ml) y dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a 23 °C durante 4 horas. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de carbonato de sodio (1 M), seguido de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla 110:10:1 de diclorometano, metanol e hidróxido de amonio como eluyente. se obtuvo la (RS)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-1,4]tiazepin-3-ilamina (72 mg, rendimiento del 85%) como una espuma de color marrón claro. EM (ISP): m/z = 322,0 [M+H]⁺.

Síntesis del intermediario amida B15

Procedimiento general

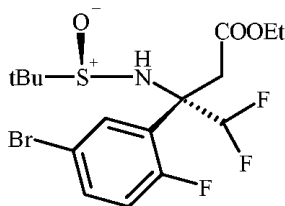
- 5 A una solución del ácido (0,16 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió a 22 °C cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (0,19 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de la anilina B15 (0,15 mmol) en MeOH (2 ml) y la agitación se continuó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con Na₂CO₃ acuoso saturado. El MeOH se evaporó y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. La
- 10 capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano y una solución al 3% de trietilamina en metanol.

Intermediario C2A



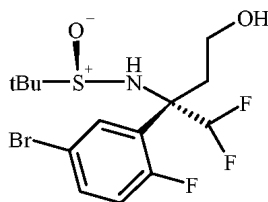
- 15 En un modo análogo al descrito para la preparación de A2A, a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetanon (WO2011009943; CAS 1262858-97-8), el producto [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-et-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (EI): m/z = 298 [M-t-Bu+H]⁺ y 300 [M-t-Bu+2+H]⁺.

Intermediario C3A



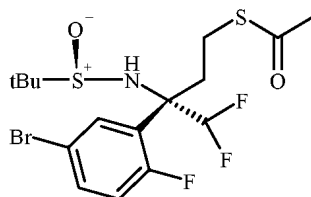
- 25 En un modo análogo al descrito para la preparación de A3A, a partir de [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-et-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, el producto (S)-3-(2-fluoro-fenil-5-bromo)-4,4-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (que contiene 30% del diastereómero (R) no deseado, que se separó por HPLC quiral preparativa en una columna quiral Reprosil NR con 5% de EtOH en n-heptano como eluyente) se obtuvo como un aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 444,0 [M+H]⁺ y 446,0 [M+2+H]⁺.

Intermediario C4A



- 30 En un modo análogo al descrito para la preparación de A4A, a partir de (S)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo, el producto [(S)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-3-hidroxi-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtuvo como un aceite incoloro. EM (ISN): m/z = 399,9 [M-H]⁻ y 401,9 [M+2-H]⁻.
- 35

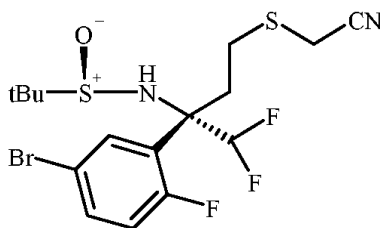
Intermediario C5A



- 40 En un modo análogo al descrito para la preparación de A5A, a partir de [(S)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-3-hidroxi-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, se obtuvo el producto tioacetato de S-[(S)-3-(5-

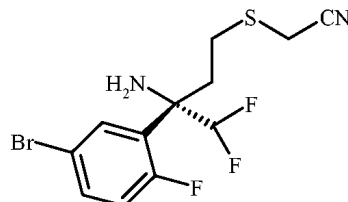
bromo-2-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butilo] como un aceite de color amarillo claro. EM (ISP): $m/z = 460,2 [M+H]^+$ y $462,1 [M+2+H]^+$.

Intermediario C6A



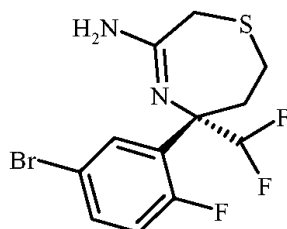
En un modo análogo al descrito para la preparación de A6A, a partir de tioacetato de S-[(S)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butilo], se obtuvo el producto [(S)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-cianometilsulfanil-1-difluorometil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico como un aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 454,9 [M+H]^+$ y $457,1 [M+2+H]^+$.

Intermediario C7A



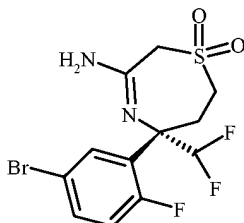
En un modo análogo al descrito para la preparación de A7A, a partir de [(S)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-cyanometilsulfanil-1-difluorometil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, se obtuvo el producto [(S)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-butilsulfanil]-acetonitrilo como un aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 352,9 [M+H]^+$ y $354,9 [M+2+H]^+$.

Intermediario C8A



En un modo análogo al descrito para la preparación de A8A, a partir de [(S)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4,4-difluoro-butilsulfanil]-acetonitrilo, se obtuvo el producto (S)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina en forma de un sólido amarillo claro. EM (ISP): $m/z = 353,0 [M+H]^+$ y $355,0 [M+2+H]^+$.

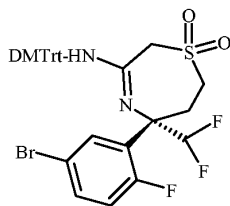
Intermediario C9A



Una solución de (S)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina (364 mg, 1,03 mmol) en metanol (20 ml) se trató en dos porciones con peroximonosulfato de potasio (Oxona) (1,27 g, 2,06 mmol) a 23 °C. La suspensión blanca se agitó a 23 °C durante 5 horas. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se inactivó a 0 °C bajo agitación vigorosa con agua (10 ml), después se trató con una solución diluida de hidrogenosulfito de sodio, una solución saturada de sodio y con diclorometano. Se continuó la agitación vigorosa durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar un aceite incoloro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano y metanol 100:0 a 90:10 como eluyente. Se obtuvo la (S)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-

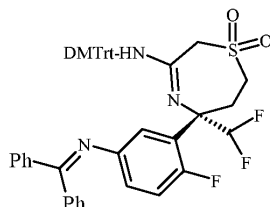
difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-ilamina (322 mg, rendimiento 81%) como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 384,9 [M+H]⁺ = 386,9 y [M+2+H]⁺.

Intermediario C10A



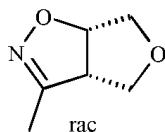
Una solución de (S)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-ilamina (318 mg, 826 μmol) y trietilamina (167 mg, 1,65 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató a 0 °C con 4,4'-dimetoxitritilo (336 mg, 991 μmol). La mezcla de reacción verde se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó, y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano y acetato de etilo 100:0 a 50:50 como eluyente. La [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(S)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-il)-amina (365 mg, rendimiento del 63%) se obtuvo como una espuma gris. EM (ISP): m/z = 687,0 [M+H]⁺ y 689,3 [M+2+H]⁺.

Intermediario C11A



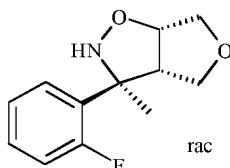
En un tubo bajo una atmósfera de argón una solución de [bis-(4-metoxi-fenil)-fenilmetil]-[(S)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-il-3]amina (356 mg, 518 μmol) en tolueno (5 ml) se trató sucesivamente con terc-butoxido sódico (149 mg, 1,55 mmol), 2-di-tercbutilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (33 mg, 77,7 μmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) aducto de cloroformo (26,8 mg, 26 μmol), y benzofenonimina (188 mg, 1,04 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 105 °C bajo agitación durante 4 horas. Para el diagnóstico diferencial, la solución de color pardo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano y acetato de etilo 100:0 a 50:50 como eluyente. La {(S)-5-[5-(benciliden-amino)-2-fluoro-fenil]-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-il)-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amina (207 mg, rendimiento del 51%) se obtuvo como una espuma de color amarillo claro. MS (ISN): m/z = 786,5 [M-H]⁻.

Intermediario D3



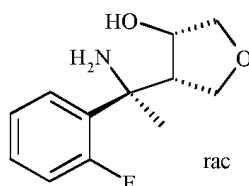
Una solución de 2,5-dihidrofurano (5 g, 69,9 mmol) en éter (90 ml) se trató gota a gota con una solución de nitroetano (5,46 g, 71,3 mmol) en éter (15 ml) a temperatura ambiente. A partir de entonces, se añadió trietilamina (70,7 mg, 699 μmol) seguido de la adición gota a gota de isocianato de fenilo (17,3 g, 143 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Para el tratamiento, el precipitado blanco se filtró y se lavó con éter. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía usando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100:0 a 50:50 como eluyente. Después de una segunda cromatografía el (3aS,6aS) rel-3-metil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]isoxazol (rendimiento 58%) se obtuvo como un aceite de color amarillo.

Intermediario D5

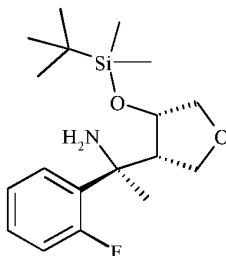


Una solución de 1-bromo-2-fluorobenceno (31,1 g, 178 mmol) en una mezcla de tolueno (750 ml) y tetrahidrofurano (75 ml) se enfrió a -100 °C. En 10 minutos se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano; 100 ml, 160 mmol) a una velocidad tal que la temperatura podía mantenerse entre -95 y -102 °C. Después de 10 minutos de agitación a -100 °C se añadió una mezcla de (3aS, 6aS) rel-3-metil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]isoxazol (11,3 g, 88,9 mmol) y dietílico éterato de trifluoruro de boro (25,2 g, 178 mmol) en una mezcla de tolueno (75 ml) y tetrahidrofurano (14 ml) durante 3-5 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -94 °C. La mezcla de reacción se agitó 10 minutos adicionales entre -95 y -102 °C. Para el diagnóstico diferencial, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (60 ml), agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía usando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100:0 a 0:100 como el eluyente. El (3S, 3aS, 6aS)-rel-3-(2-fluoro-fenil)-3-metil-hexahidrofuro[3,4-d]isoxazol (17 g, rendimiento 81%) se obtuvo como un sólido blanquecino. EM (ISP): m/z = 224,1 [M+H]⁺.

Intermediario D6



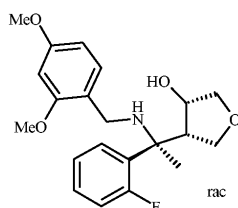
Una solución de (3S,3aS,6aS)-rel-3-(2-fluoro-fenil)-3-metil-hexahidro-furo[3,4-d]isoxazol (16,72 g, 72,9 mmol) en etanol (300 ml) se trató con formiato de amonio (36,8 g, 583 mmol) y paladio (5% sobre carbono; 7,76 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se trituroó con éter diisopropílico (50 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el (3S,4S)-4-[(S)-rel-1-amino-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-tetrahidro-furan-3-ol (8,69 g, rendimiento del 48%) se obtuvo como un aceite incoloro espeso. EM (ISP): m/z = 226,2 [M+H]⁺. El material sólido obtenido después de la filtración, el rel-(3S,4S)-4-[(S)-1-amino-1-(2-fluoro-fenil)-etil]tetrahidro-furan-3-ol formiato (8,21 g, rendimiento del 42%), se trató con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y con diclorometano (100 ml) y se agitó durante 1 hora. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano, a continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Una cantidad adicional de rel-(3S, 4S)-4-[(S)-1-amino-1-(2-fluoro-fenil)-etil]tetrahidro-furan-3-ol (5,6 g, rendimiento 31%) se obtuvo como un aceite incoloro espeso. EM (ISP): m/z = 226,2 [M+H]⁺.



Intermediario D7

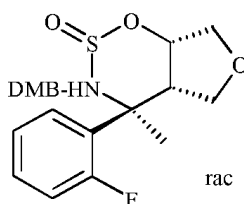
Se añadió trietilamina (8,05 g, 79,6 mmol) a una solución de rel-(3S,4S)-4-[(S)-1-amino-1-(2-fluorofenil)etil]tetrahidrofuran-3-ol (5,6 g, 24,9 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C, a continuación, 4-dimetilaminopiridina (1,52 g, 12,4 mmol) seguido de terc-butildimetilclorosilano (7,49 g, 49,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se extrajo con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100:0 a 50:50 como eluyente. el rel-(S)-1-[(3S,4S)-4-(terc-butildimetilsilanilo)-tetrahidro-furan-3-il]-1-(2-fluoro-fenil)-etilamina se obtuvo (8,13 g, rendimiento 96%) como un aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 340,1 [M+H]⁺.

Intermediario D9



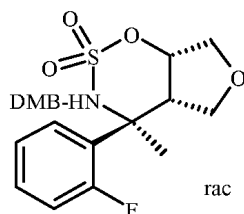
Bajo una atmósfera de argón, una solución de rel-(S)-1-[(3S,4S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-tetrahydrofuran-3-il]-1-(2-fluoro-fenil)-etilamina (8,13 g, 23,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) se trató con 2,4-dimetoxibenzaldehído (3,98 g, 23,9 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 g, 47,9 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 23,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Con el fin de completar la reacción, se añadió 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,99 g, 12,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,08 g, 23,9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. A partir de entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (7,56 g, 23,9 mmol). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 4 horas. Con el fin de completar la reacción, se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (2,27 g, 7,18 mmol) de nuevo, y se continuó la agitación durante 4 días. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con una mezcla de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100:0 a 50:50 como eluyente. El rel-(3S,4S)-4-[(S)-1-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-1-(2-fluorofenil)etil]tetrahydro-furan-3-ol (6,8 g, rendimiento del 76%) se obtuvo como un material amorfo incoloro.

Intermediario D10



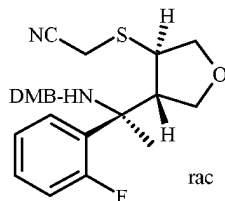
En una atmósfera seca de argón, una solución de rel-(3S,4S)-4-[(S)-1-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-1-(2-fluorofenil)-etil] tetrahydro-3-ol-furano (6,8 g, 18,1 mmol) en piridina (7,32 ml, 90,5 mmol) y diclorometano (120 ml) se enfrió a -77 °C. La solución incolora se trató gota a gota con cloruro de tionilo (2,15 g, 18,1 mmol) durante aproximadamente 10 minutos mientras la temperatura se elevó a -73 °C. Después de eliminar el baño de enfriamiento la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó consecutivamente con ácido clorhídrico (1 N) y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El (3aS,7S,7aS)-rel-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-(2-fluoro-fenil)-7-metil-hexahidro-2,4-dioxa-5-tia-6-aza-indeno 5-óxido (7,24 g, rendimiento del 95%) se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 422,0 [M+H]^+$.

Intermediario D11



Una solución de (3aS,7S,7aS)-rel-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-(2-fluoro-fenil)-7-metil-hexahidro-2,4-dioxa-5-tia-6-aza-indeno 5-óxido (7,24 g, 17,2 mmol) y peryodato de sodio (4,04 g, 18,9 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (60 ml), acetonitrilo (60 ml) y agua fría (99,6 ml) se trató con cloruro de rutenio (III) (35,6 mg, 172 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 minutos. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se extrajo con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100:0 a 0:100 como eluyente. El (3aS,7S,7aS)-rel-6-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-fluoro-fenil)-7-metil-hexahidro-2,4-dioxa-5-tia-6-aza indeno 5,5-dióxido (4,1 g, rendimiento 55%) se obtuvo como un sólido amarillo claro. EM (ISP): $m/z = 460,2 [M+Na]^+$.

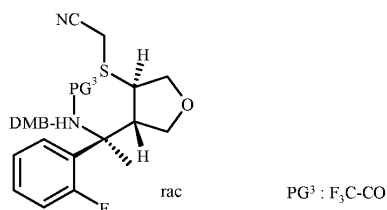
Intermediario D12



Se añadió gota a gota 2-mercaptoacetronitrilo (1,03 g, 14,1 mmol) a una solución de (3aS,7S,7aS)-rel-6-(2,4-dimetoxi bencilo)-7-(2-fluoro-fenil)-7-metil-hexahidro-2,4-dioxa-5-tia-6-aza-indeno 5,5-dióxido (4,1 g, 9,37 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,62 g, 14,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (55 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de

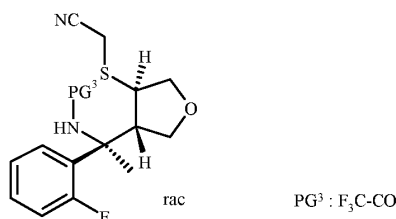
reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. Para el tratamiento, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). Después de la adición de ácido sulfúrico (20%; 50 ml, 185 mmol) y agitación durante una noche, la mezcla se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio seguido por la extracción (2x) con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100:0 a 0:100 como eluyente. El {rel-(3R,4S)-4-[(S)-1-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil}-acetonitrilo (3,92 g, rendimiento del 97%) se obtuvo como un aceite marrón claro. EM (ISP): $m/z = 431,2 [M+H]^+$.

Intermediario D13



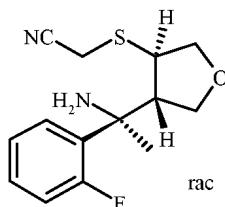
Una solución de {rel-(3R,4S)-4-[(S)-1-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil}-acetonitrilo (1,75 g, 4,06 mmol) y trietilamina (1,13 ml, 8,13 mmol) en diclorometano (8,75 ml) se trató gota a gota a 0 °C con anhídrido trifluoroacético (1,28 g, 861 μ l, 6,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El N-[rel-(S)-1-((3S,4R)-4-cianometilsulfanil-tetrahidro-furan-3-il)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-N-(2,4-dimetoxi-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,65 g, rendimiento del 77%) se obtuvo como una espuma de color amarillo claro. EM (ISP): $m/z = 544,4 [M+NH_4]^+$.

Intermediario D14



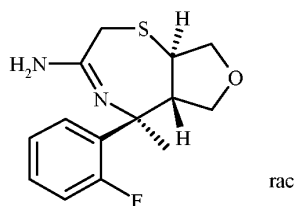
Una solución de N-[rel-(S)-1-((3S,4R)-4-cianometilsulfanil-tetrahidro-furano-3-il)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-N-(2,4-dimetoxi-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,65 g, 3,13 mmol) en ácido trifluoroacético (14,5 ml, 188 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo/tetrahidrofurano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. La N-[rel-(S)-1-((3S, 4R)-4-cianometilsulfanil-tetrahidro furano-3-il)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida bruta se obtuvo como un sólido blanco y se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ISP): $m/z = 375,3 [M+H]^+$.

Intermediario D15



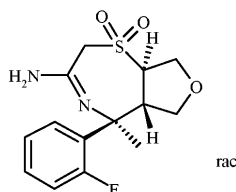
Una solución de la N-[rel-(S)-1-((3S, 4R)-4-cianometilsulfanil-tetrahidro-furan-3-il)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida bruta (2 g, 3,19 mmol) en etanol (60 ml) se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (482 mg, 12,8 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Para el diagnóstico diferencial, la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano y acetato de etilo = 100:0 a 0:100 como eluyente. El {rel-(3R,4S)-4-[(S)-1-amino-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil}-acetonitrilo (510 mg, rendimiento de 57%) se obtuvo como un aceite amarillo claro. EM (ISP): $m/z = 281,0 [M+H]^+$.

Intermediario D16



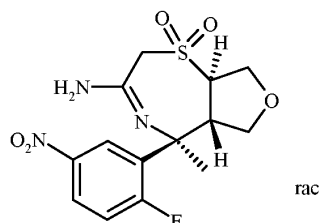
Una solución de {rel-(3R,4S)-4-[(S)-1-amino-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil}-acetonitrilo (460 mg, 1,64 mmol) en tolueno (6 ml) se trató gota a gota con trimetilaluminio (902 μ l, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, a partir de entonces, se extrajo con una mezcla de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo, metanol, hidróxido de amonio = 100:10:1 como eluyente. El (3aR,8S,8aS)-rel-8-(2-fluoro-fenil)-8-metil-1,3,3a,5,8a-hexahidro-2-oxa-4-tia-7-aza-azulen-6-ilamina (200 mg, rendimiento de 43%) se obtuvo como un aceite amarillo claro. EM (ISP): m/z = 281,0 [M+H]⁺.

Intermediario D17



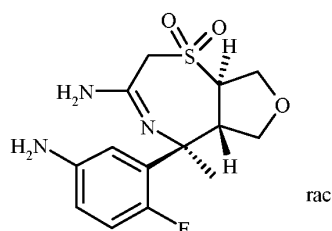
Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (251 mg, 1,02 mmol) a 0 °C a una solución de (3aR,8S,8aS)-rel-8-(2-fluorofenil)-8-metil-1,3,3a,5,8a-hexahidro-2-oxa-4-tia-7-aza-azulen-6-ilamina (130 mg, 464 μ mol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, a partir de entonces, se extrajo con una mezcla de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. La (3aR,8S,8aS)-rel-8-(2-fluoro-fenil)-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-6-ilamina (110 mg, rendimiento del 76%) se obtuvo como un sólido marrón claro. EM (ISP): m/z = 281,0 [M+H]⁺.

Intermediario D18



Una solución de (3aR,8S,8aS)-rel-8-(2-fluoro-fenil)-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-6-ilamina (110 mg, 176 μ mol) en ácido trifluoroacético (1,33 g, 11,7 mmol) se enfrió a una temperatura entre 0-5 °C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (149 mg, 81,2 μ l, 1,52 mmol), luego ácido nítrico (12,1 mg, 8,01 μ l, 192 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Con el fin de completar la reacción, se añadió otro equivalente de ácido nítrico (12,1 mg, 8,01 μ l, 192 μ mol) y se continuó agitando a 0 °C durante 2 horas. Para el diagnóstico diferencial, se añadió agua con hielo a la mezcla de reacción, y la suspensión resultante se ajustó a pH ~ 12 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio (32%). La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto en bruto (3aR,8S,8aS)-rel-8-(5-nitro-fenil-2-fluoro)-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-6-ilamina se obtuvo como un sólido de color pardo y se pasó a la siguiente etapa sin purificación. EM (ISP): m/z = 358,3 [M+H]⁺.

Intermediario D19



El producto bruto (3aR,8S,8aS)-rel-8-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8,8a hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-6-ilamina (73 mg, 204 μmol) se hidrogenó bajo presión atmosférica a temperatura ambiente en etanol (5 ml) utilizando paladio sobre carbono (5%; 39 mg, 18,3 mmol) como catalizador. Después de 3 horas el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. Con el fin de completar la reacción, el residuo se hidrogenó en una mezcla de etanol (5 ml) y tetrahydrofurano (5 ml) bajo las condiciones mencionadas anteriormente durante 20 horas. A continuación, el catalizador se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto (3aR,8S,8aS)-rel-8-(5-amino-2-fluoro-fenil)-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-6-ilamina (70 mg) se obtuvo como material semisólido de color marrón y se pasó a la siguiente etapa sin purificación. EM (ISP): m/z = 328,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

El compuesto se preparó usando el procedimiento para la síntesis de la amida A9 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario A8A). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 393,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 2

[3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico

El compuesto se preparó de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 1 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario A8A). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 377,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 3

[3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

El compuesto se preparó usando el procedimiento para la síntesis de la sulfona A10 a partir de [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 425,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 4

5-fluoro-piridina-2-carboxílico [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida

[0339] El compuesto se preparó de una manera análoga como se describe para el ejemplo 3 a partir de [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 409,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 5

[3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico

El compuesto se preparó de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 1 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario A8B). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 391,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 6

[3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]- amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

El compuesto se preparó de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 1 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario A8B). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 407,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 7

[3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico

5 El compuesto se preparó de una manera análoga como se describe para el ejemplo 3 a partir de la [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 423,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 8

10 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

15 El compuesto se preparó de una manera análoga como se describe para el ejemplo 3 a partir de [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 439,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 9

20 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico

25 El compuesto se preparó de una manera análoga como se describe para el ejemplo 3 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluorofenil)-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario A9B). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 428,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 10

30 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico

El compuesto se preparó usando el procedimiento para la síntesis de la amida B15 a partir de (S)-5-(fluoro-fenil-2,5-amino)-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario B14). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 437,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 11

35 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1λ⁶-1H-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico

40 El compuesto se preparó de una manera análoga como se describe para el ejemplo 10 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-diolo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario B14). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. EM (ISP): m/z = 442,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 12

45 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

50 El compuesto se preparó de una manera análoga como se describe para el ejemplo 10 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,2,5-trimetil-1,1-diolo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario B14). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro. EM (ISP): m/z = 444,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 13

55 [3-((S)-3-amino-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

60 El compuesto se preparó de una manera análoga como se describe para el ejemplo 10 a partir de (S)-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-3-ilamina (intermediario B14B). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ISP): m/z = 452,0 [(M+H)⁺].

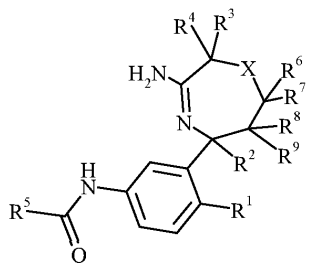
Ejemplo 14

65 [3-((3aR,8S,8aS)-rel-6-amino-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-8-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

Una solución de ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico (15,8 mg, 107 μ mol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C. Después de la adición de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (29,6 mg, 107 μ mol), la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió el producto en bruto (3aR,8S,8aS)-rel-8-(5-amino-2-fluoro-fenil)-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4 λ^6 -tia-7-aza-azulen-6-ilamina (70 mg, 107 μ mol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 21 horas, la solución de color marrón claro se decantó del sólido pegajoso formado y se evaporó a presión reducida. El material amorfo residual se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de agua y metanol = 95:5 a 0:100 (+ ácido fórmico 0,05%) como eluyente. La [3-((3aR,8S,8aS)-rel-6-amino-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4 λ^6 -tia-7-aza-azulen-8-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico (17 mg) se obtuvo como un material amorfo de color marrón claro. EM (ISP): m/z = 458,4 [(M+H)⁺].

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno,
- ii) alquilo C₁₋₆, y
- iii) halógeno-alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

R⁵ es heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en

- i) alquilo C₁₋₆,
- ii) halógeno,
- iii) alcoxi C₁₋₆, y iv) halógeno-alquilo C₁₋₆,

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

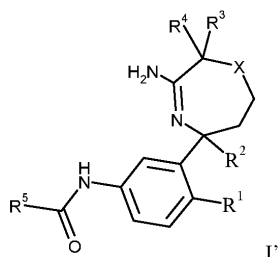
o R⁶ y R⁸ juntos forma un heterociclilo de 5-6 miembros,

X se selecciona entre el grupo que consiste en

- i)-S, y
- ii)-SO₂;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula I',



en el que

5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo C_{1-6} ;

10

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno-
- ii) alquilo C_{1-6} , y
- iii) halógeno-alquilo C_{1-6} ;

15

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C_{1-6} ;

20

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo C_{1-6} ;

25

R^5 es heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en

- i) alquilo C_{1-6} ,
- ii) halógeno,
- iii) alcoxi C_{1-6} , y
- iv), halógeno-alquilo C_{1-6}

30

35 X se selecciona entre el grupo que consiste en

- i)-S, y
- ii)-SO₂;

40

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R^1 es F.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^2 es Me.

45

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^3 es Me.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^4 es Me.

50

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^4 es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^5 es heteroarilo sustituido por uno halógeno seleccionado entre cloro y flúor.

55

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^5 se selecciona entre

- i) cloro-piridinilo,
- ii) fluoro-piridinilo, y

iii) 2H-pirazolilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que X es -S.

5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que X es -SO₂.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, seleccionado del grupo que consiste en

- 10 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico,
 15 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin- 5-il)-4-fluoro-fenil]amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico
 20 [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil 1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 25 [3-((S)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-5-metil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 30 [3-((S)-3-amino-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-2,2,5-trimetil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
 [3-((S)-3-amino-5-difluorometil-1,1-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-1λ⁶-[1,4]tiazepin- 5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico, y
 35 [3-((3aR,8S,8aS)rel-6-amino-8-metil-4,4-dioxo-3,3a,4,5,8,8a-hexahidro-1H-2-oxa-4λ⁶-tia-7-aza-azulen-8-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β-amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas β-amiloides y depósitos adicionales o la enfermedad de Alzheimer.

45 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

50