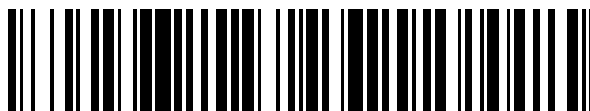


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 456**

51 Int. Cl.:  
**C07D 491/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07761624 .1**  
96 Fecha de presentación: **01.05.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2013213**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **COMPUESTOS RESTRINGIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CGRP.**

30 Prioridad:  
**02.05.2006 US 796702 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.11.2011**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD  
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**MERCER, Stephen E. y  
CHATURVEDULA, Prasad V.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 456 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

Compuestos restringidos como antagonistas del receptor de CGRP

### Antecedentes de la invención

5 El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un péptido de 37 aminoácidos de origen natural identificado por primera vez en 1982 (Amara, S. g. y col., Science 1982, 298, 240-244). Se expresan dos formas del péptido ( $\alpha$ CGRP y  $\beta$ CGRP) que se diferencian en uno y tres aminoácidos en ratas y seres humanos, respectivamente. El péptido se distribuye ampliamente en tanto el sistema nervioso central (SNC) como el periférico (SNP), localizado principalmente en neuronas aferentes y centrales sensoriales y presenta varios efectos biológicos, incluyendo vasodilatación.

10 Cuando se libera de la célula, CGRP se une a receptores acoplados a proteína G de superficie celular específicos y ejerce su acción biológica predominantemente por activación de adenilato ciclasa intracelular (Poyner, D. R. y col, Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. y col, Neurosci Lett 1990, 119, 195-8.). Se han propuesto dos clases de receptores de CGRP, CGRP<sub>1</sub> y CGRP<sub>2</sub>, basándose en las propiedades antagonistas del fragmento peptídico CGRP (8-37) y la capacidad de los análogos lineales de CGRP de activar receptores CGRP<sub>2</sub> (Juaneda, C. y col. TiPS 2000, 21, 432-438). Sin embargo, existe falta de pruebas moleculares para el receptor CGRP<sub>2</sub> (Brain, S. D. y col., TiPS 2002, 23, 51-53). El receptor CGRP<sub>1</sub> tiene tres componentes: (i) un receptor de tipo receptor de calcitonina transmembrana 7 (CRLR); (ii) la proteína modificadora de actividad del receptor transmembrana sencillo tipo uno (RAMP 1); y (iii) la proteína componente del receptor intracelular (RCP) (Evans B. N. y col., J Biol Chem 2000, 275, 31438-43). Se requiere RAMP1 para el transporte de CRLR a la membrana plasmática y para unión del ligando con el receptor de CGRP (McLatchie, L. M. y col., Nature 1998, 393, 333-339). Se requiere RCP para transducción de señal (Evans B. N. y col., J Biol Chem 2000, 275, 31438-43). Existen diferencias específicas de especie conocidas en la unión de moléculas pequeñas antagonistas para el receptor de CGRP viéndose normalmente mayor afinidad para antagonismo del receptor humano que para otras especies (Brain, S. D. y col., TiPS 2002, 23, 51-53). La secuencia de aminoácidos de RAMP1 determina la selectividad de especie, en particular, el resto aminoacídico Trp74 es responsable del fenotipo del receptor humano (Mallee y col J Biol Chem 2002, 277, 14294-8).

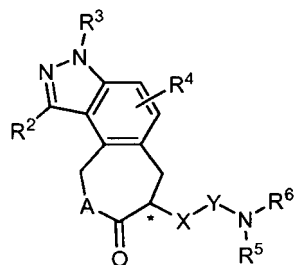
Se postula que los inhibidores en el nivel de receptor para CGRP son útiles en afecciones patofisiológicas cuando se ha producido una excesiva activación del receptor de CGRP. Algunas de estas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea en racimos y otras cefaleas, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos menopáusicos y asma. La activación del receptor de CGRP también se ha implicado en la patogénesis de cefalea de migraña (Edvinsson L. CNS Drugs 2001; 15 (10): 745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362). Los niveles en suero de CGRP se elevan durante la migraña (Goadsby PJ, y col. Ann Neurol 1990; 28:183-7) y el tratamiento con fármacos antimigraña devuelve los niveles de CGRP a lo normal coincidiendo con alivio de la cefalea (Gallai V. y col. Cephalalgia. 1995; 15:384-90). Las personas con migraña muestran niveles de CGRP basales elevados en comparación con los controles (Ashina M, y col., Pain 2000, 86(1-2):133-8.2000). La infusión de CGRP intravenosa produce cefalea duradera en personas con migraña (Lassen LH, y col. Cephalalgia 2002 Feb; 1:54-61). Estudios preclínicos en perro y rata indican que el bloqueo de CGRP sistémico con el antagonista peptídico CGRP (8-37) no altera la hemodinámica sistémica en reposo ni el flujo sanguíneo regional (Shen, Y-T. y col., J Pharmacol Exp Ther 2001, 298, 551-8). Por lo tanto, los antagonistas del receptor de CGRP pueden presentar un tratamiento nuevo para la migraña que evita los inconvenientes cardiovasculares de vasoconstricción activa asociada con agonistas de 5-HT<sub>1B/1D</sub> no selectivos, "triptanos" (por ejemplo, sumatriptán).

Se han presentado recientemente varias moléculas pequeñas antagonistas del receptor de CGRP no peptídicas. Por ejemplo, documentos WO 04/091514, WO 04/092166, WO 04/092168, WO 97/09046, WO 98/09630, WO 98/56779, WO 01/32649, WO 01/49676, WO 01/32648, WO 00/18764, WO 98/11128 y WO 00/55154.

### 45 Descripción de la invención

La invención abarca compuestos de Fórmula I que son antagonistas de CGRP. La invención también incluye composiciones que incorporan estos compuestos y procedimientos de uso de estos compuestos en tratamiento terapéutico.

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



I

en la que:

A es O o NR<sup>1</sup> con la condición de que cuando A es NR<sup>1</sup>, entonces R<sup>2</sup> no sea hidrógeno;

5 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>(alcoxi C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>(Ar<sup>1</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>(NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>), N-(R<sup>9</sup>)-pirrolidinilo o N-(R<sup>9</sup>)-piperidinilo;

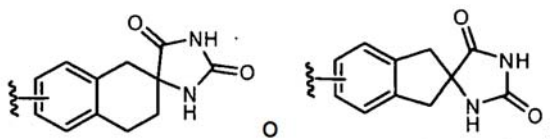
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>;

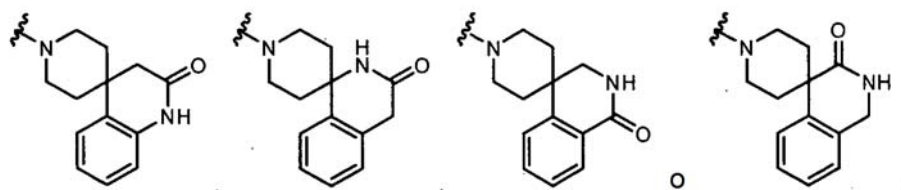
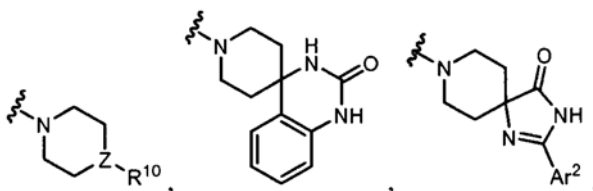
R<sup>4</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,



o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> tomados juntos son



R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

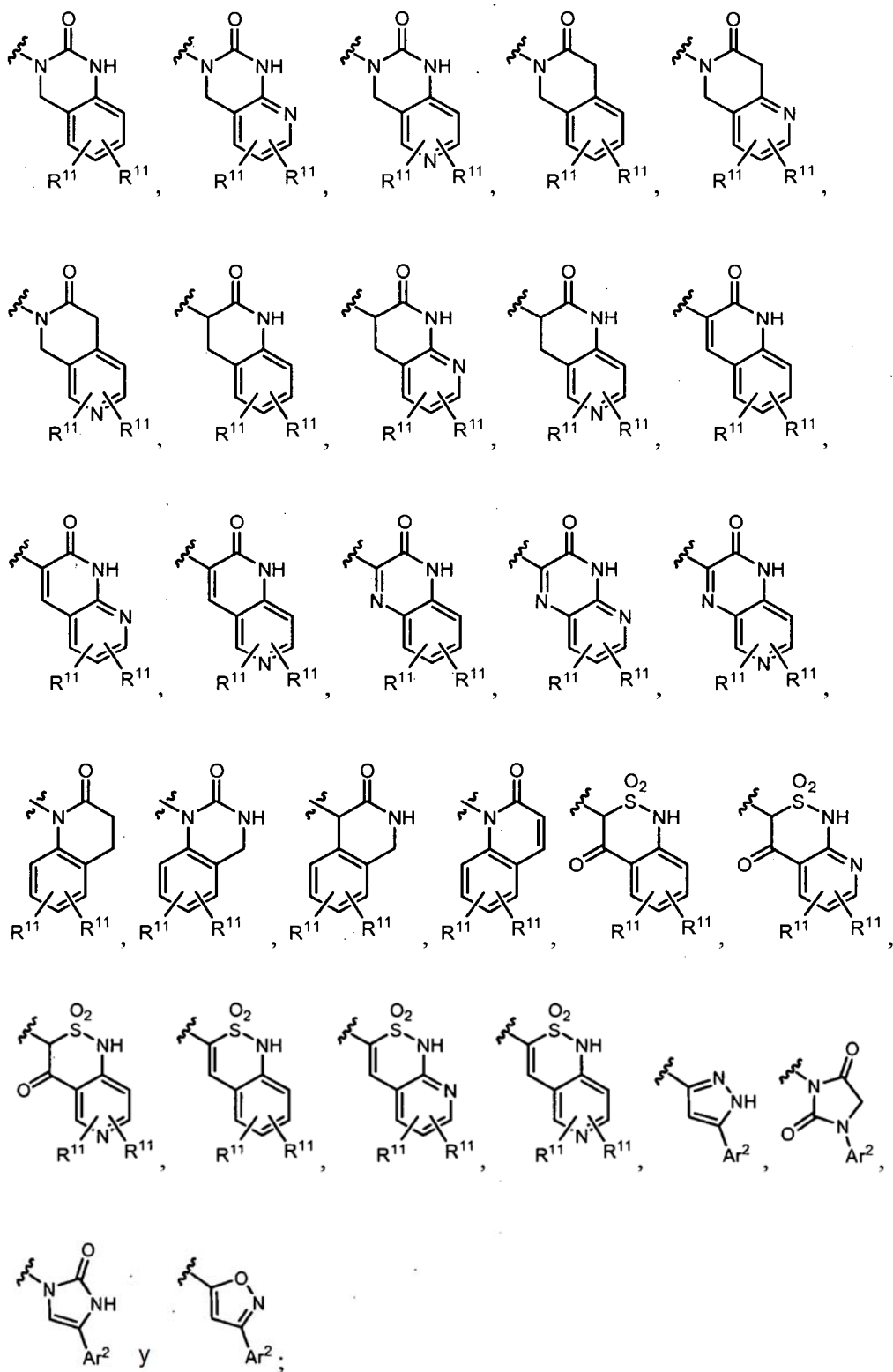
15 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> tomados juntos se seleccionan entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, N-(R<sup>9</sup>)-piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;

20 R<sup>10</sup> es fenilo, naftilo, piridinilo, N-óxido de piridinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, isoquinolinilo o N-óxido de isoquinolinilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo y fenilo;

o R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



R<sup>11</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

5 Ar<sup>1</sup> es fenilo, naftilo, piridinilo o imidazolilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

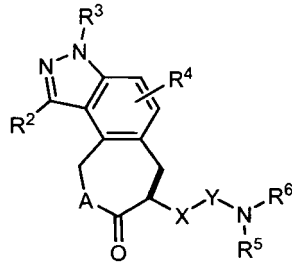
Ar<sup>2</sup> es fenilo, naftilo o piridinilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

X-Y es aminocarbonilo, oxicarbonilo, metilencarbonilo, etileno o amino(ciano)iminometilo; y

Z es N o CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

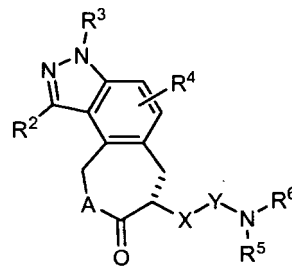
Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula Ia.



Ia

5

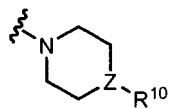
Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula Ib.



Ib

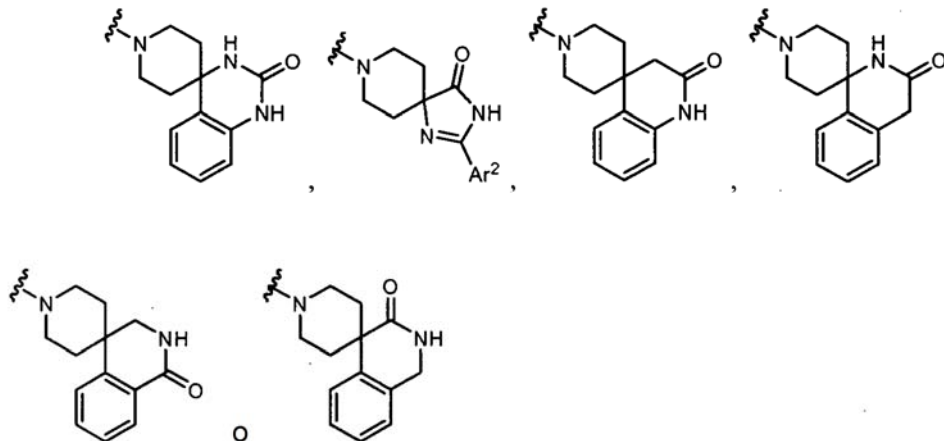
Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es cloro, flúor o metilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> tomados juntos son

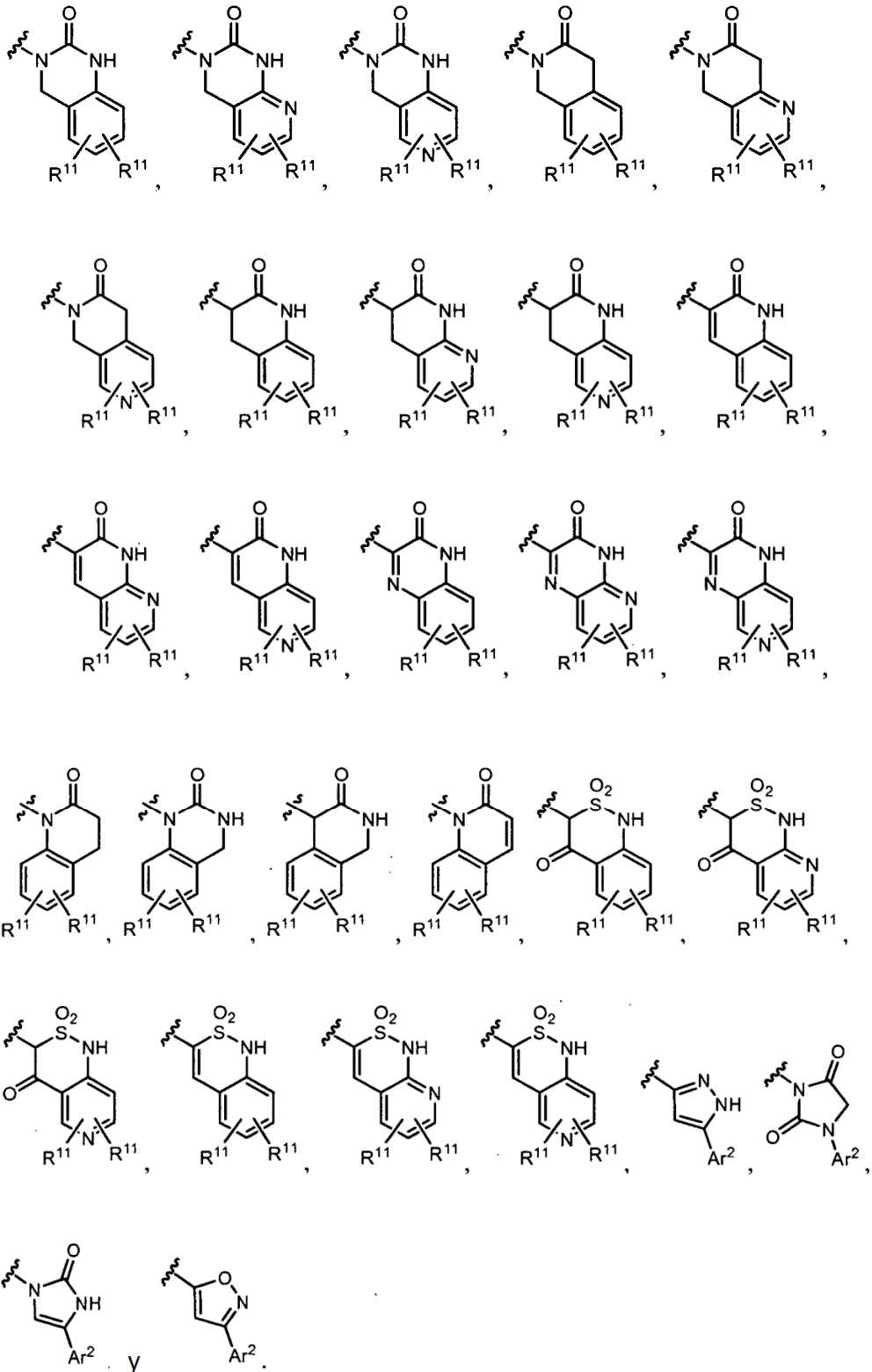


10

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> tomados juntos son



Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>11</sup> es hidrógeno, cloro, flúor o metilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que Z es CH.

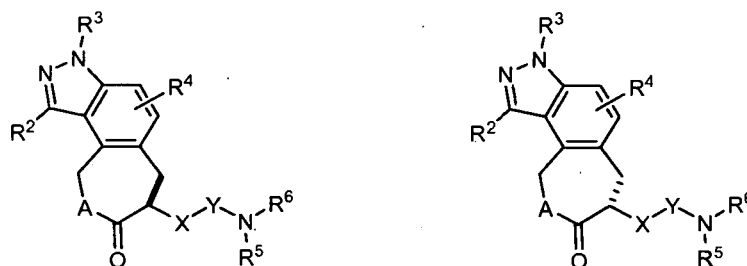
Otro aspecto de la invención es que cualquier posibilidad de las variables A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>,

R<sup>11</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, X-Y y Z, puede usarse con cualquier posibilidad del resto de las variables.

"Alquilo", "hidroxialquilo", "alcoxi" y términos relacionados con un resto alquilo incluyen isómeros lineales y ramificados. "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado con al menos un doble enlace. Un término, tal como alquilo C<sub>1-6</sub>(R) se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de uno a seis carbonos sustituido con el sustituyente R. Un término, tal como N-(R)-pirrolidinilo indica que el nitrógeno está sustituido con el sustituyente R. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo mono halosustituido a alquilo perhalo sustituido. "Ariilo" incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. "Amino" incluye restos de amina primaria, secundaria y terciaria. "Carbonilo" significa CO. "Oxi" significa -O-. "Aminocarbonilo" significa -N(R)C(=O)-. "Oxicarbonilo" significa -OC(=O)-. "Metilencarbonilo" significa -CH<sub>2</sub>C(=O)-. "Amino(ciano)iminometilo" significa -NHC(=NCN)-.

La invención incluye todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Son sales farmacéuticamente aceptables aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y a funciones tales como la actividad farmacológica, tales como función como equivalentes farmacéuticos. Estas sales pueden fabricarse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas salinas aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas salinas catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en formas estereoisoméricas, un ejemplos de las mismas se muestra a continuación. La invención incluye todas las formas isoméricas y tautoméricas de los compuestos.



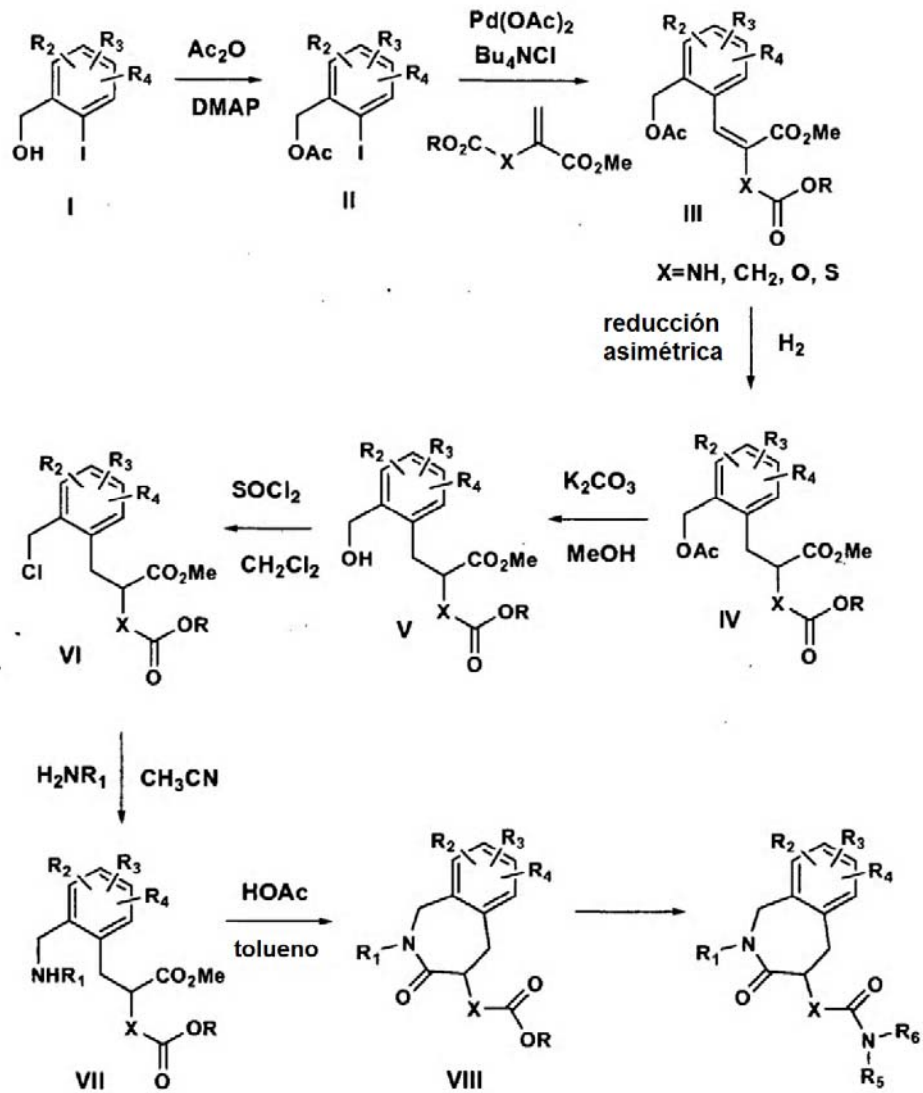
#### Procedimientos de síntesis

Los compuestos descritos en la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los Esquemas 1-4 así como otros procedimientos descritos en la sección de realizaciones específicas y otros conocidos en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se sintetizan por procedimientos sintéticos comunes. Las variaciones de los compuestos y de los procedimientos que se usan para fabricarlos que no se ilustran entran dentro del conocimiento práctico de la técnica. Las variables que describen fórmulas estructurales generales y características en los esquemas sintéticos se distinguen de, y no deben confundirse con, las variables en las reivindicaciones o el resto de la memoria descriptiva. Estas variables pretenden únicamente ilustrar como fabricar algunos de los compuestos de la presente invención.

El Esquema 1 describe cómo fabricar ciertos compuestos de la invención. La introducción regioespecífica de yodo en un anillo aromático sustituido adecuadamente puede realizarse usando monocloruro de yodo. Los yoduros de arilo (II) son buenos compañeros de acoplamiento en reacciones de Heck mediadas por paladio. Los productos de Heck (III) pueden reducirse con hidrógeno mediado por una diversidad de catalizadores asimétricos para producir materiales enantioméricamente puros (IV). La hidrólisis posterior de la funcionalidad acetato con carbonato potásico metanólico seguido de tratamiento de alcohol (V) con cloruro de tionilo puede producir cloruros bencílicos (VI). El tratamiento de cloruros bencílicos con diversas aminas en acetonitrilo puede liberar las aminas necesarias (VII).

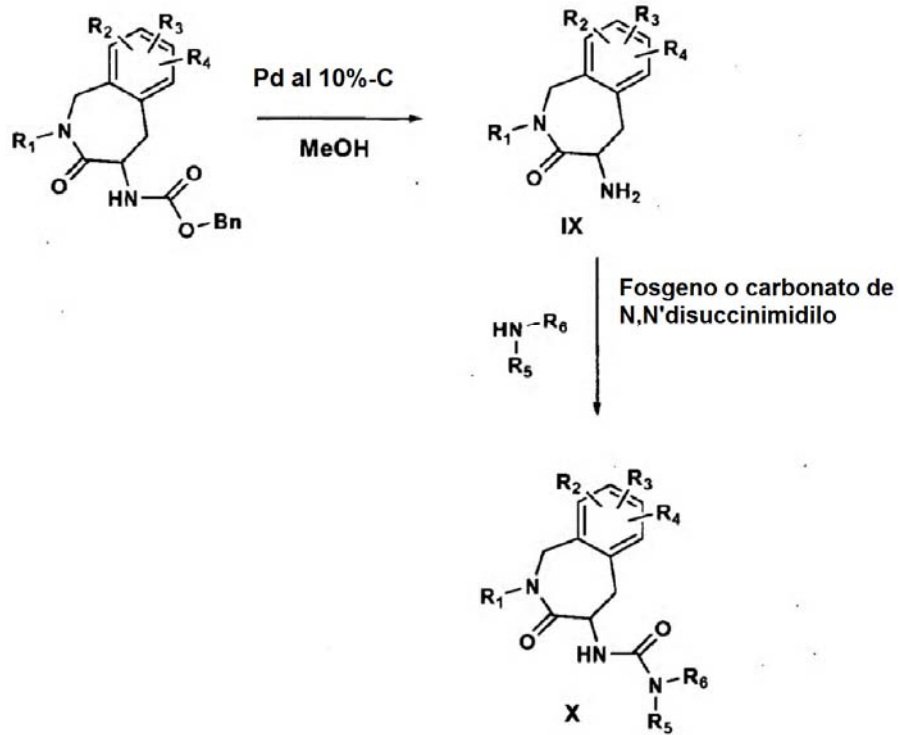
Las aminas (VII) pueden convertirse en las azepinonas deseadas (VIII) en tolueno a reflujo mediado por ácido acético catalítico. Los intermedios de azepinona VIII (X=NH, CH<sub>2</sub>, O) pueden en cambio elaborarse en productos finales. La hidrogenólisis de VIII (X=NH) en una atmósfera de Pd al 10 % sobre carbono produce el intermedio de amina IX (Esquema II). La funcionalidad amina puede transformarse en la funcionalidad urea deseada (X) con la ayuda de fosgeno o dicarbonato de N,N'-disuccinimilo y diversas aminas (Esquema 2). Como alternativa, el éster succínico VIII (X=CH<sub>2</sub>) puede convertirse en ácido carboxílico (XI) con hidróxido de litio, seguido de reacción con una amina adecuada en condiciones de acoplamiento TBTU para las amidas deseadas (XII) (Esquema 3).

Esquema 1.

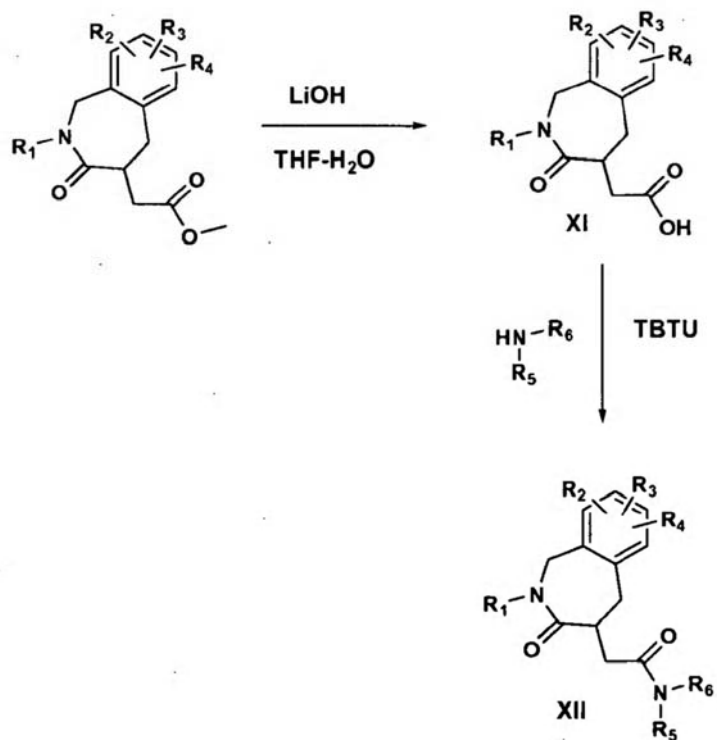




Esquema 2.

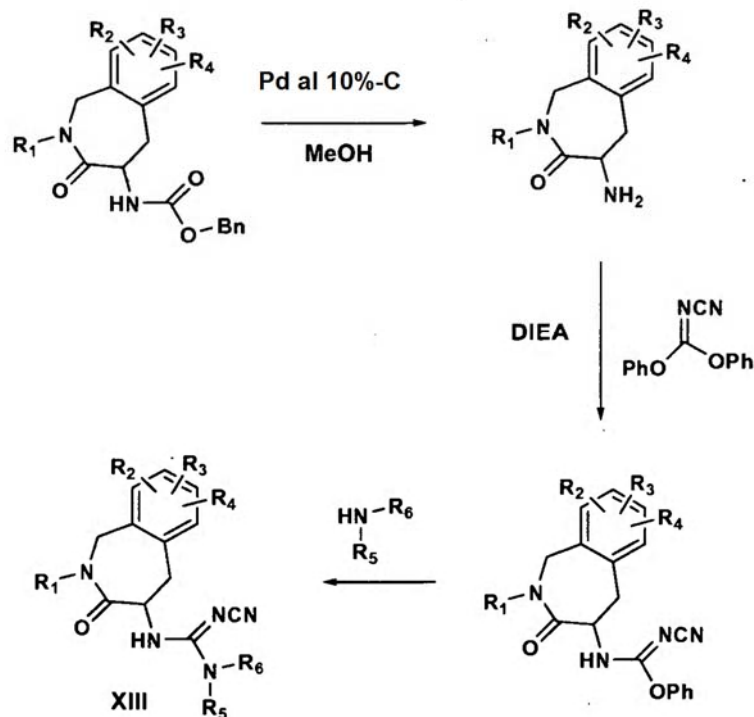


Esquema 3.



De una manera similar a la formación de urea, puede prepararse cianoguanidina XIII usando N-cianocarboimidato de difenilo en diversas aminas sustituidas (Esquema 4).

Esquema 4.



#### Procedimientos Biológicos

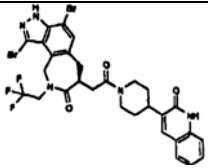
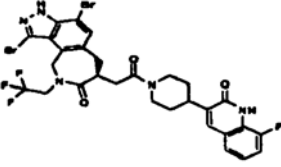
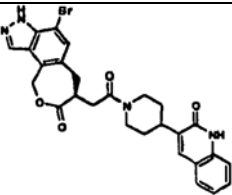
- 5 *Ensayo de Unión de CGRP. Cultivo tisular.* Se cultivaron células SK-N-MC a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 % como una monocapa en medio que consistía en MEM con sales de Earle y L-glutamina (Gibco), complementada con suero bovino fetal al 10 % (Gibco). *Sedimentos Celulares.* Las células se aclararon dos veces con solución salina tamponada con fosfato (NaCl 155 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 3,3 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,1 mM, pH 7,4) y se incubaron durante 5-10 minutos a 4 °C en tampón de lisis hipotónico que consistía en Tris 10 mM (pH 7,4) y EDTA 5 mM. Las células se transfirieron de placas a tubos de polipropileno (16 x 100 mm) y se homogeneizaron usando un Polytron. Los homogeneizados se centrifugaron a 32.000 x g durante 30 minutos. Los sedimentos se resuspendieron en tampón de lisis hipotónico frío con cóctel inhibidor de proteasa de mamífero al 0,1 % (Sigma) y se ensayaron con respecto a concentración de proteína. El homogeneizado de SK-N-MC se separó después en alícuotas y se almacenó a -80 °C hasta que se requirió.
- 10
- 15 *Ensayo de Unión de Radioligando.* Los compuestos de la invención se solubilizaron y se sometieron a diluciones en serie usando DMSO 100 %. Las alícuotas de las diluciones en serie del compuesto se diluyeron adicionalmente 25 veces en tampón de ensayo (Tris-Cl 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, Tritón X-100 0,005 %) y se transfirieron (volumen de 50 µl) a placas de ensayo de 96 pocillos. [<sup>125</sup>I]-CGRP (Amersham Biosciences) se diluyó a 60 pM en tampón de ensayo y se añadió un volumen de 50 µl a cada pocillo. Los sedimentos de SK-N-MC se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo con cóctel inhibidor de proteasa de mamífero al 0,1 % fresco (Sigma) y se homogeneizaron de nuevo. Se añadió homogeneizado de SK-N-MC (5 µg/pocillo) en un volumen de 100 µl. Las placas de ensayo se incubaron después a temperatura ambiente durante 2 horas. Los ensayos se detuvieron por adición de tampón de lavado frío en exceso (Tris-Cl 20 mM pH 7,5, BSA 0,1 %) seguido inmediatamente de filtración sobre filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) previamente empapados en PEI al 0,5 %. Se definió unión no específica con beta-CGRP 1 µM. Se determinó la radiactividad unida a proteína usando un contador gamma o de centelleo. La CI<sub>50</sub> se definió como la concentración de un compuesto de la invención que se requiere para desplazar el 50 % de unión de radioligando.
- 20
- 25

- 30 *Ensayo de Antagonismo Funcional de AMP Cíclico.* El antagonismo de los compuestos de la invención se determinó midiendo la formación de AMP cíclico (adenosín monofosfato 3' 5' cíclico) en células SK-N-MC que expresan de forma endógena el receptor de CGRP humano. El complejo del receptor de CGRP se acopla con proteína G y la unión de CGRP a este complejo conduce a la producción de AMP cíclico mediante activación dependiente de G de una adenilato ciclasa (Juaneda C y col., TiPS, 2000; 21:432-438; incorporada por referencia en el presente documento). En consecuencia, los antagonistas del receptor de CGRP inhiben la formación de AMP cíclico inducida

5 por CGRP en células SK-N-MC (Doods H y col., Br J Pharmacol, 2000; 129(3):420-423); incorporado por referencia en el presente documento). Para mediciones de AMP cíclico se incubaron células SK-N-MC con CGRP 0,3 nM solo o en presencia de diversas concentraciones de los compuestos de la invención durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los compuestos de la invención se preincubaron con células SK-N-MC durante 15 minutos antes de la adición de CGRP para permitir la ocupación del receptor (Edvinsson y col, Eur J Pharmacol, 2001, 415:39-44; incorporada por referencia en el presente documento). Se extrajo AMP cíclico usando el reactivo de lisis y su concentración se determinó mediante radioinmunoensayo usando kit de ensayo de exploración directa RPA559 cAMP SPA (Amersham Pharmacia Biotech). Los valores de  $Cl_{50}$  se calcularon usando ajuste de Excel. Se determinó que los compuestos ensayados de la invención eran antagonistas, puesto que mostraban una inhibición dependiente de dosis de la producción de AMP cíclico inducida por CGRP.

10 En la Tabla 1, los resultados se indican como sigue: A 0,1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 100-1000 nM; D > 1000 nM.

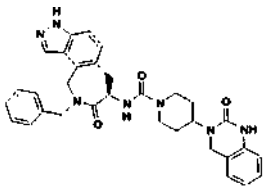
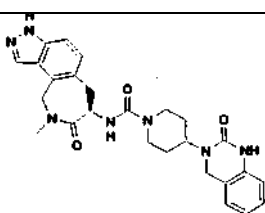
Tabla 1. Unión de CGRP y Datos Funcionales de AMPc

Compuesto	$Cl_{50}$ de unión a CGRP (nM)	$Cl_{50}$ de función de AMPc (nM)
	A	*
	A	*
	A	*

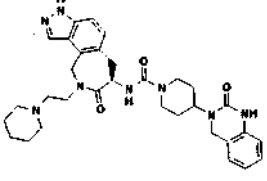
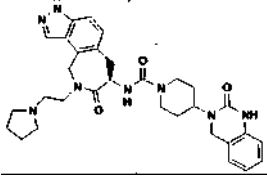
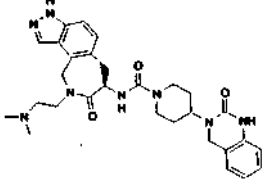
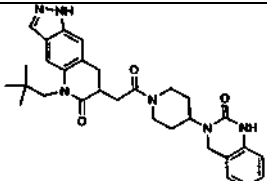
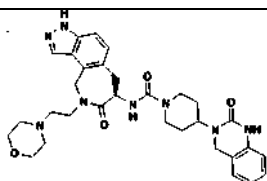
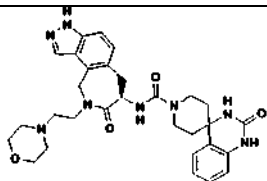
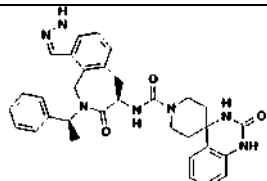
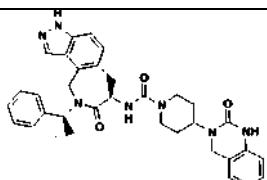
15 A 0,1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 100-1000 nM; D > 1000 nM

La Tabla 2 desvela compuestos de referencia que se ha mostrado que inhiben CGRP. Los resultados para la Tabla 2 se indican como sigue: A 0,1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 100-1000 nM; D > 1000 nM.

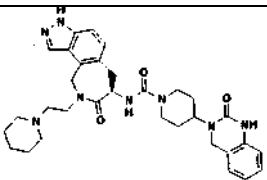
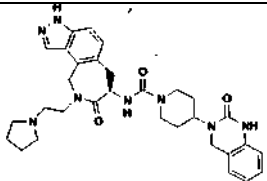
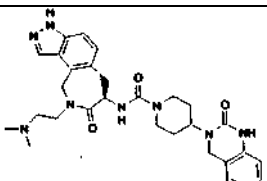
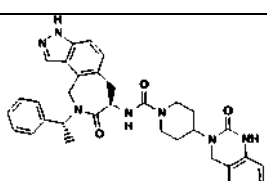
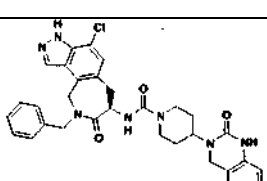
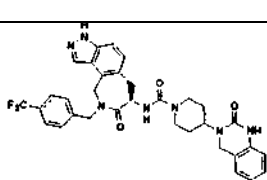
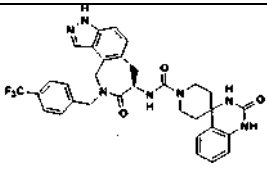
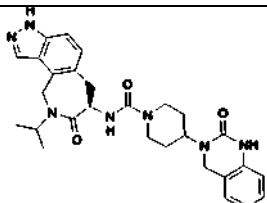
Tabla 2. Datos funcionales de AMPc y Unión de CGRP

Compuesto	$Cl_{50}$ de unión de CGRP (nM)	$Cl_{50}$ de función de AMPc (nM)
	B	B
	C	*

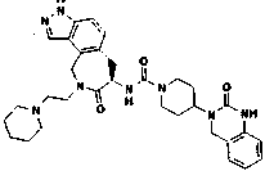
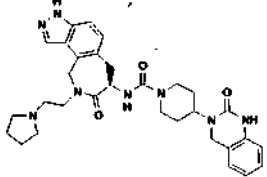
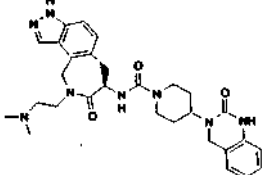
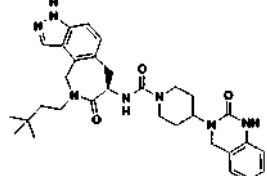
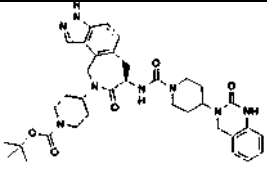
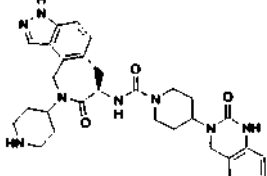
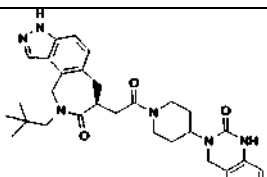
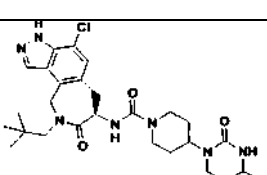
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	B
	B	*
	D	*
	C	*
	B	B

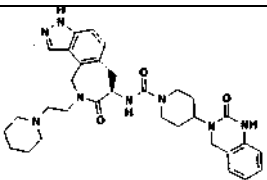
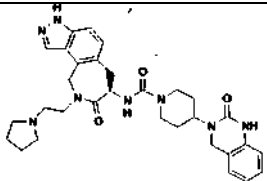
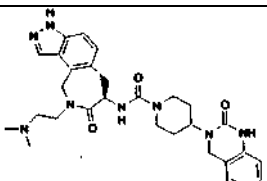
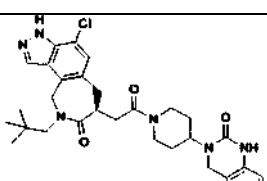
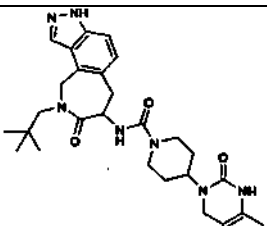
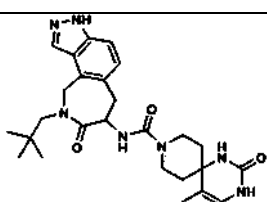
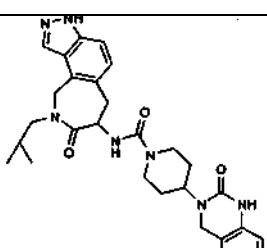
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	B
	A	A
	B	*
	C	*
	B	*

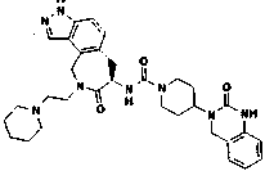
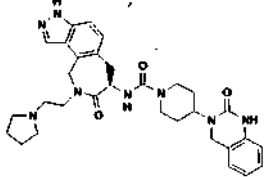
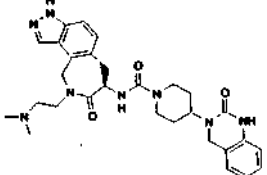
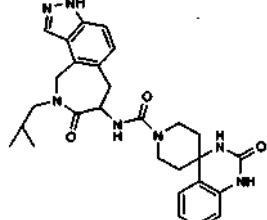
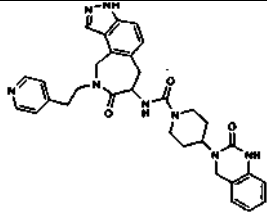
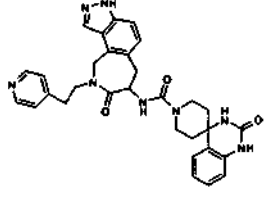
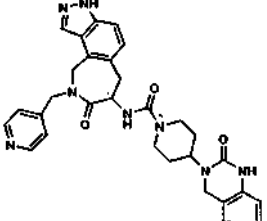
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	A
	B	*
	C	*
	B	A
	A	A

(Cont.)

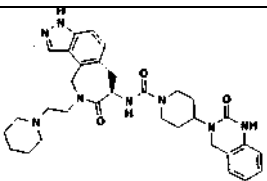
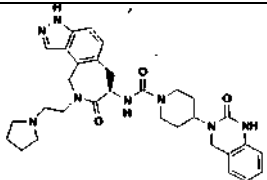
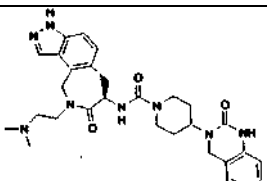
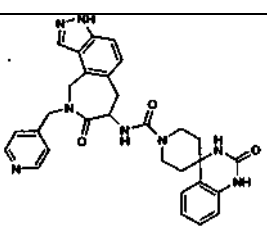
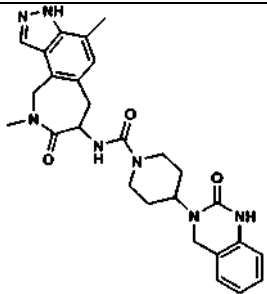
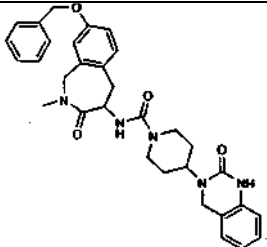
Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	A
	A	A
	B	*
	B	B

(Cont.)

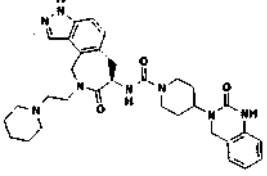
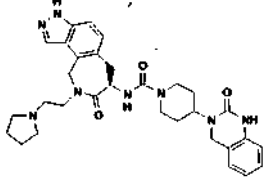
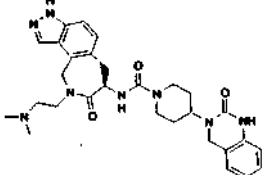
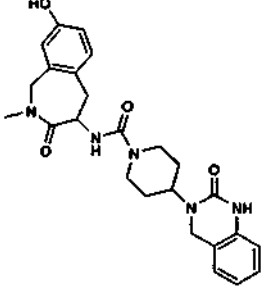
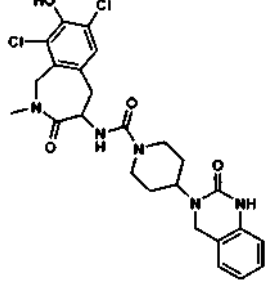
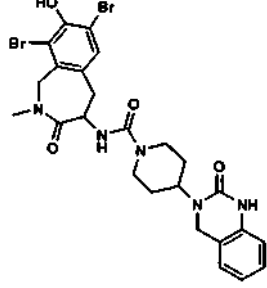
Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	A	A
	C	*
	B	B



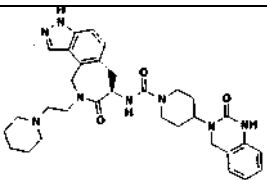
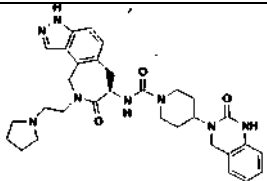
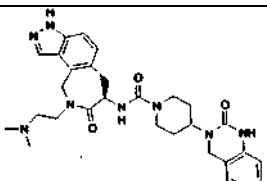
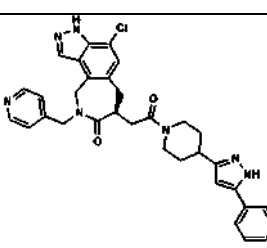
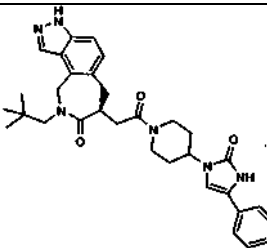
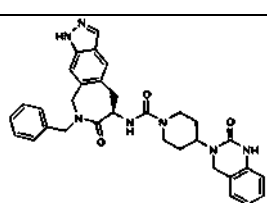
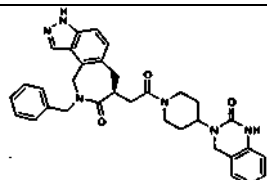
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	B	B
	D	*

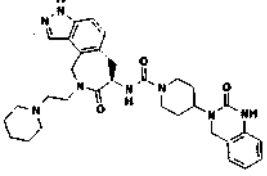
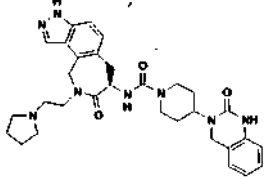
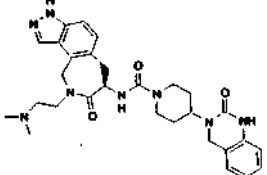
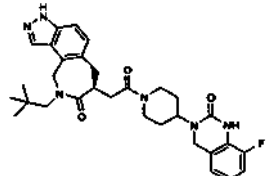
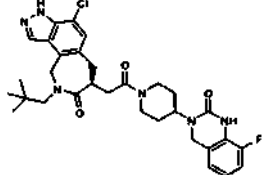
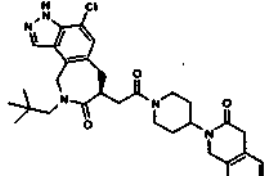
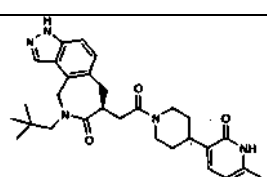
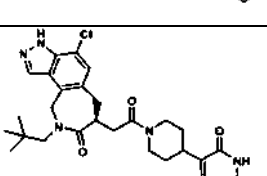
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	D	*
	C	*

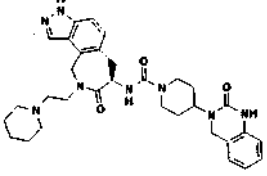
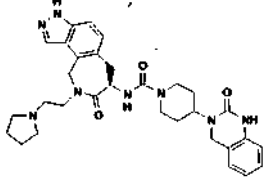
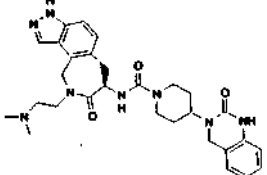
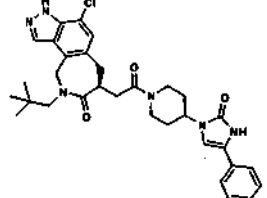
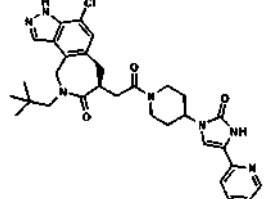
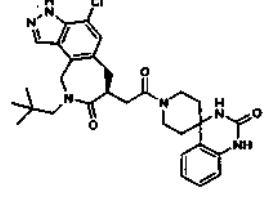
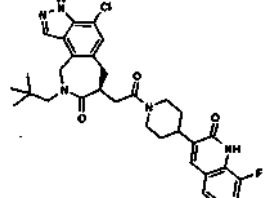
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	*
	B	B
	A	B
	C	*

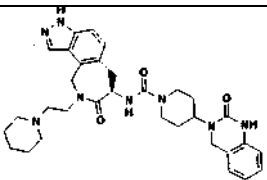
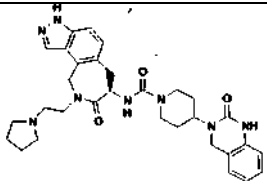
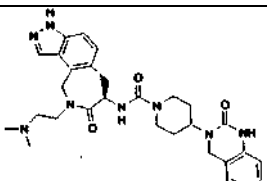
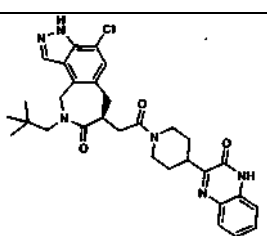
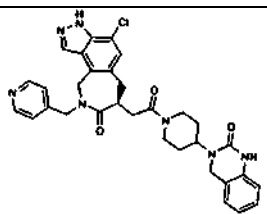
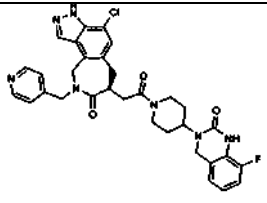
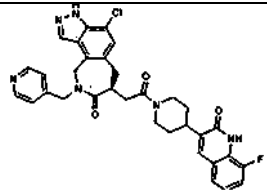
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	B
	A	A
	A	A
	B	B
	A	A

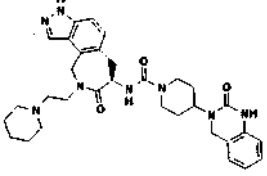
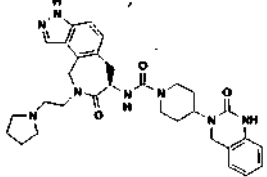
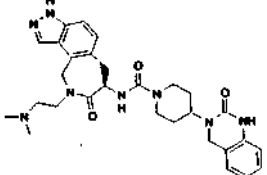
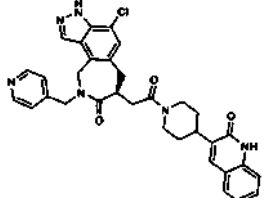
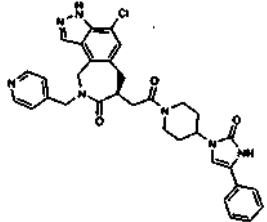
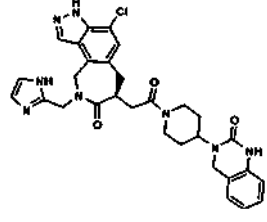
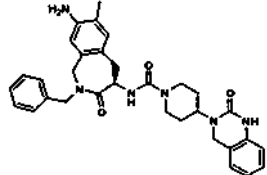
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	A
	A	A
	A	A
	B	B

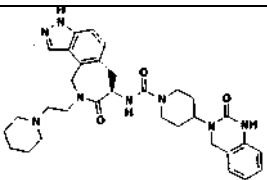
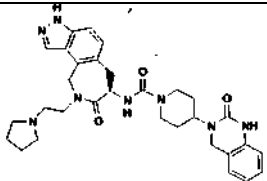
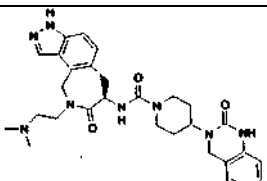
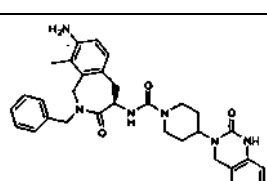
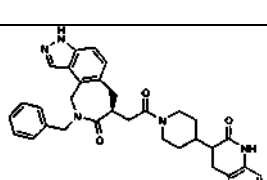
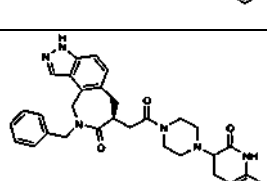
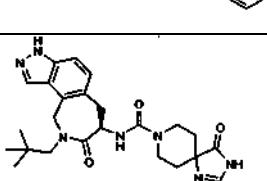
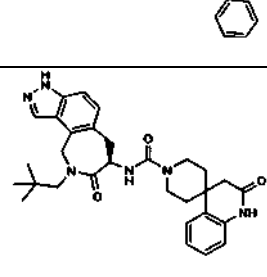
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	*
	A	A
	A	A
	A	*

(Cont.)

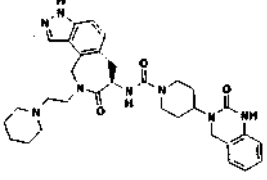
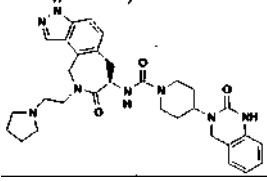
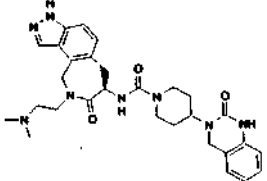
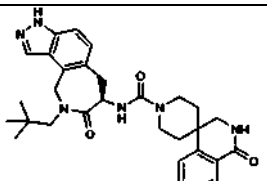
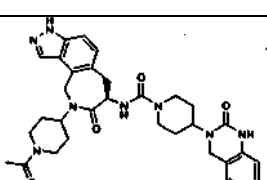
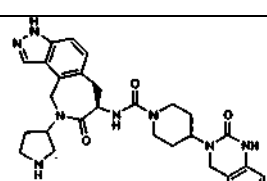
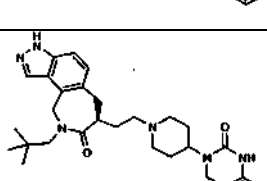
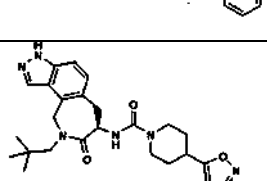
Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	A
	A	A
	A	A
	C	*

(Cont.)

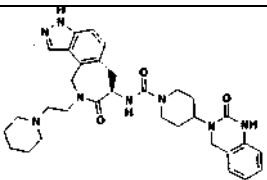
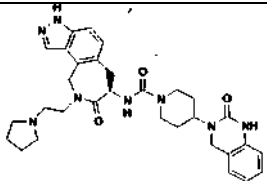
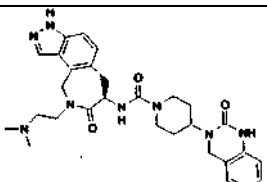
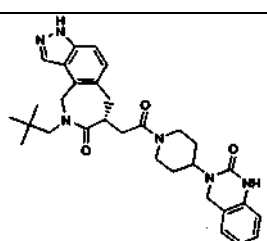
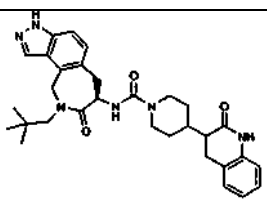
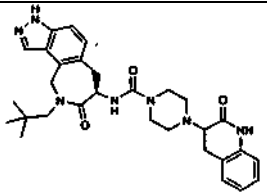
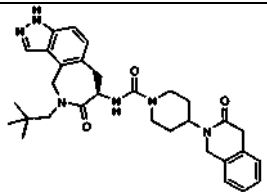
Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	D	*



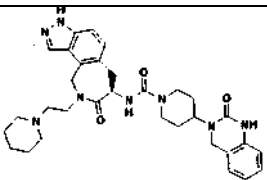
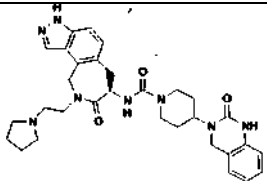
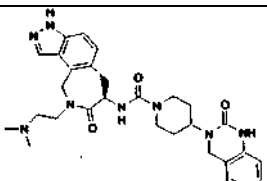
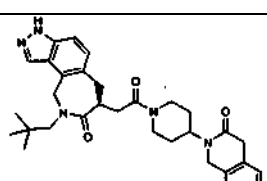
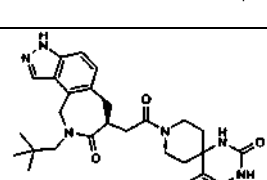
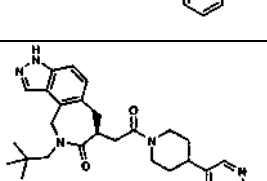
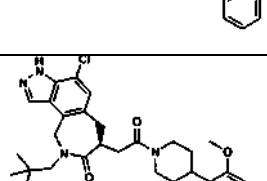
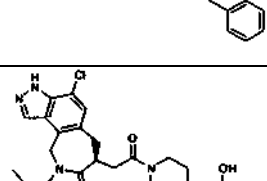
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	D	*
	B	*
	C	*
	D	*
	D	*

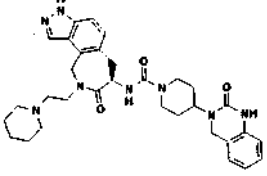
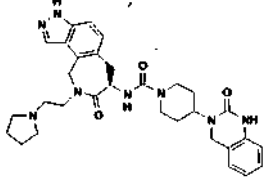
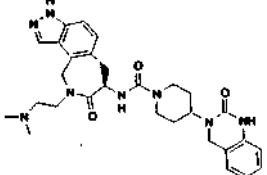
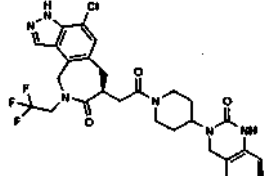
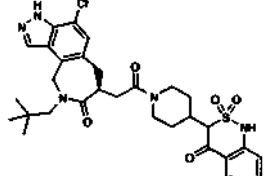
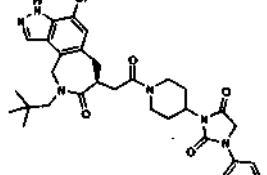
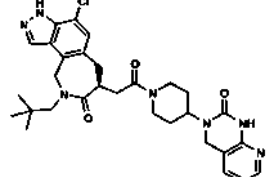
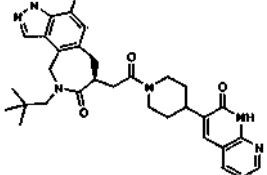
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	*
	B	*
	C	*
	B	*

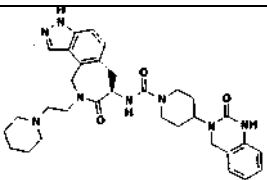
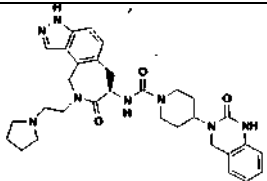
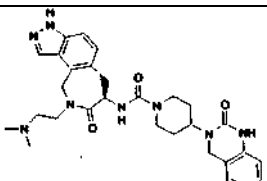
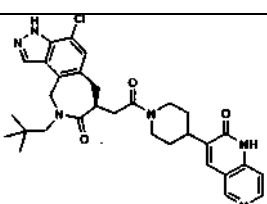
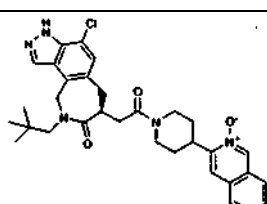
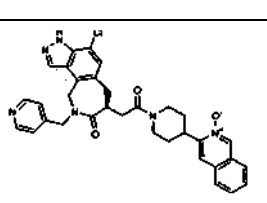
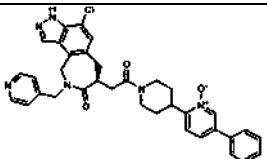
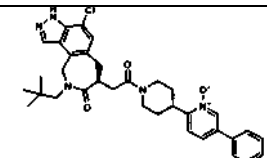
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	D	*
	D	*
	D	*

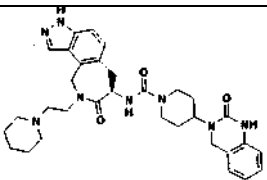
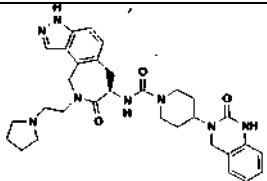
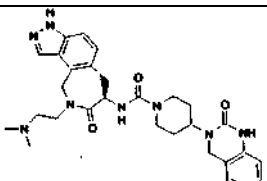
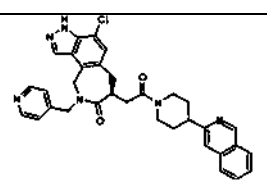
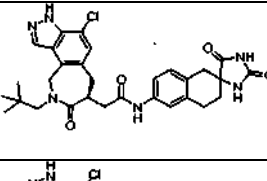
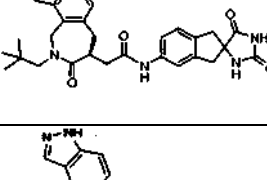
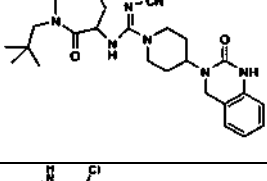
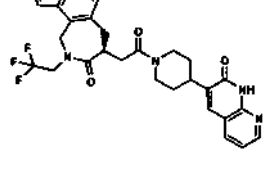
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	*
	B	*
	B	*
	A	*
	A	*

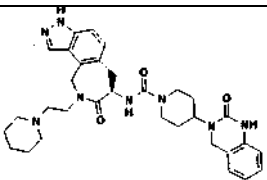
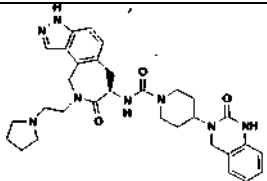
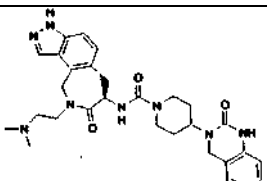
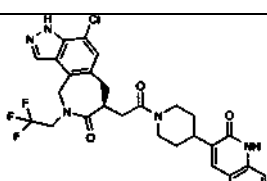
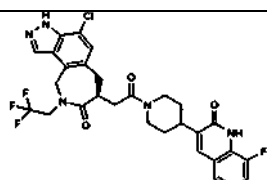
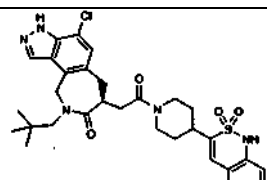
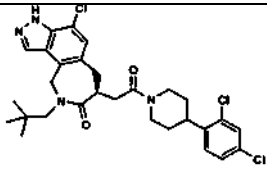
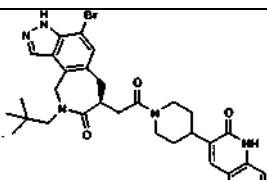
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	B
	B	*
	A	*
	C	*
	C	*

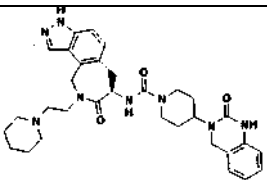
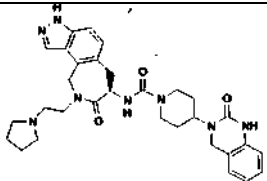
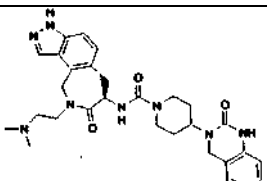
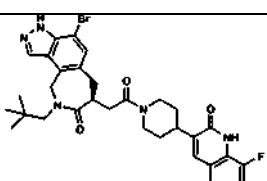
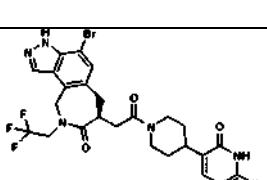
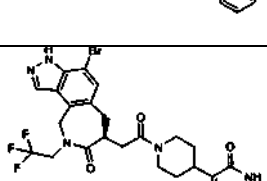
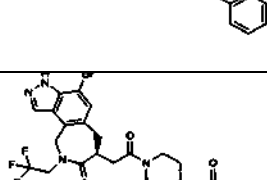
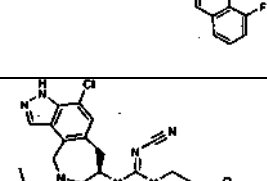
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	B
	A	*
	B	*
	A	*
	A	*

(Cont.)

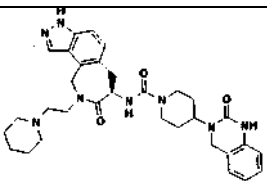
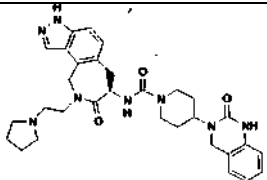
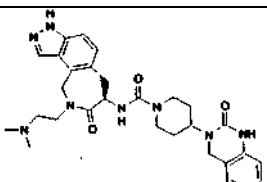
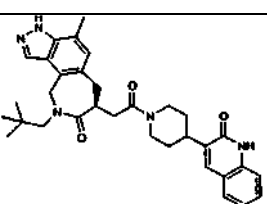
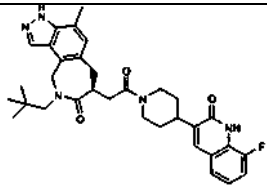
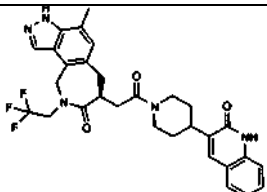
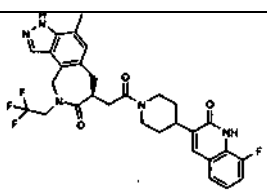
Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	*
	A	*
	B	*
	C	*
	A	*

(Cont.)

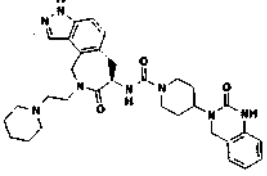
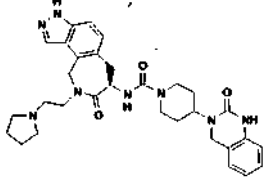
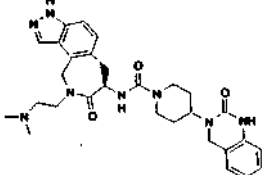
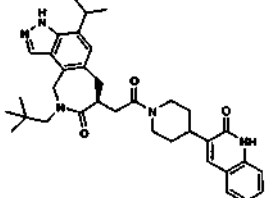
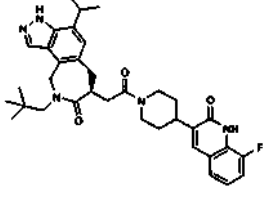
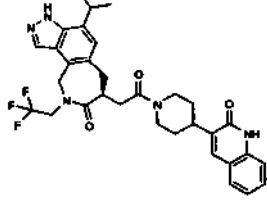
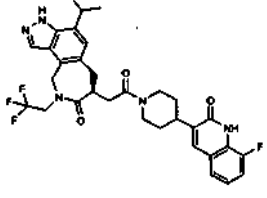
Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	*
	A	*
	A	*
	B	*
	A	*



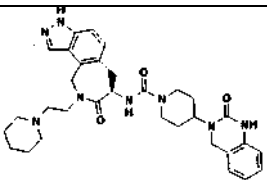
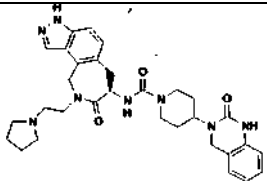
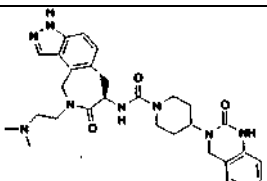
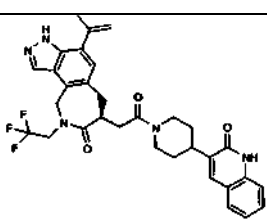
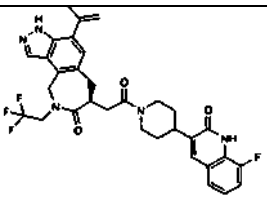
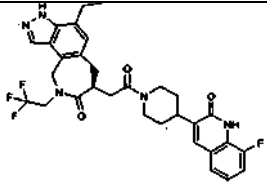
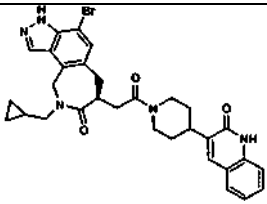
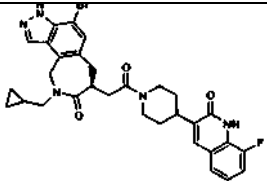
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	*
	B	*
	A	*
	B	*

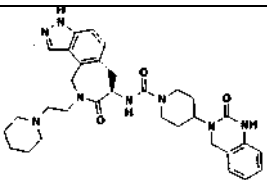
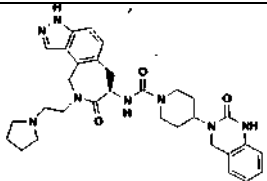
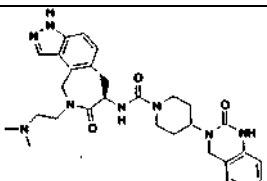
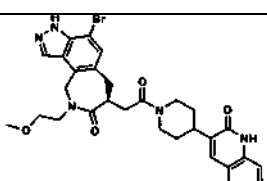
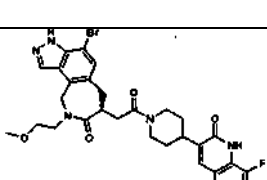
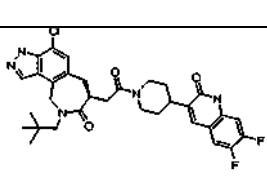
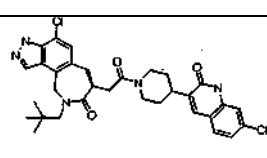
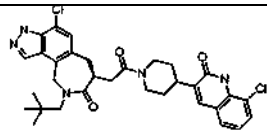
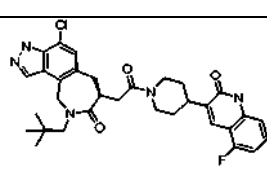
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	*
	B	*
	B	*
	C	*

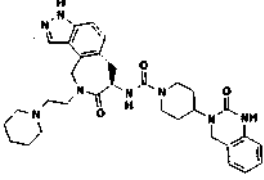
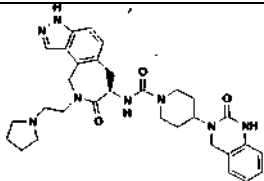
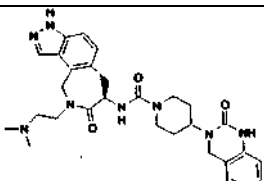
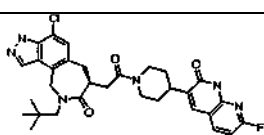
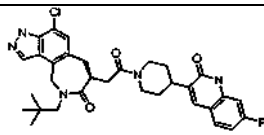
(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	B	*
	C	*
	B	*
	A	*
	B	*

(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	A	*
	B	*
	B	*
	A	*
	C	*
	B	*

(Cont.)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de unión de CGRP (nM)	Cl <sub>50</sub> de función de AMPc (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	D	*
	A	*

A 0,1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 100-1000 nM; D > 1000 nM

Composiciones Farmacéuticas y Procedimientos de Tratamiento

Los compuestos de fórmula I inhiben el receptor de CGRP. Como tales, son útiles para tratar trastornos asociados con niveles de CGRP aberrantes o cuando la modulación de los niveles de CGRP puede tener beneficios terapéuticos.

5

En consecuencia, otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I con un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos se proporcionan generalmente como composiciones farmacéuticas comprendidas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente como se determina por facultativos de la materia. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas habituales incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos así como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones líquidas. Las composiciones sólidas pueden formarse en formulaciones de liberación prolongada o temporalizada. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación habituales y excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes).

10

15

Las composiciones sólidas normalmente se formulan en unidades farmacéuticas que proporcionan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de unidades de dosificación sólidas son 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg y 1000 mg. Las composiciones líquidas generalmente están en un intervalo farmacéutico unitario de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de unidades de dosificación líquida son 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

20

La invención abarca todos los modos convencionales de administración incluyendo oral, parenteral, intranasal, sublingual y procedimientos transdérmicos. Normalmente, la dosis diaria será de 0,01-100 mg/kg de peso corporal

diariamente. Generalmente, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, debería determinarse por un médico usando criterio médico razonable.

Se postula que los inhibidores a nivel del receptor para CGRP son útiles en afecciones patofisiológicas cuando se ha producido activación del receptor de CGRP excesiva. Algunas de éstas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea en racimo y otras cefaleas, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos menopáusicos y asma. Se ha implicado la activación del receptor de CGRP en la patogénesis de cefalea de migraña (Edvinsson L. *CNS Drugs* 2001, 15 (10), 745-53; Williamson, D. J. *Microsc. Res. Tech.* 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. *Brit. J. Pharmacol.* 2002, 135, 356-362.). Los niveles en suero de CGRP se elevan durante la migraña (Goadsby P. J. y col. *Ann Neurol.* 1990, 28, 183-7) y el tratamiento con fármacos antimigraña devuelve los niveles de CGRP a lo normal coincidiendo con alivio de cefalea (Gallai V. y col. *Cephalalgia* 1995, 15, 384-90). Las personas con migraña muestran niveles de CGRP basales elevados en comparación con los controles (Ashina M. y col., *Pain* 2000 86(1-2), 133-8). La infusión en CGRP intravenosa produce cefalea duradera en pacientes con migraña (Lassen L.H. y col. *Cephalalgia.* 2002, 22, 54-61). Estudios preclínicos en perro y rata indican que el bloqueo de CGRP sistémico con el antagonista peptídico CGRP (8-37) no altera la hemodinámica sistémica en reposo ni el flujo sanguíneo regional (Shen, Y T. y col *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 298, 551-8). Por lo tanto, los antagonistas del receptor de CGRP pueden representar un nuevo tratamiento para migraña que evita las desventajas cardiovasculares de vasoconstricción activa asociada con agonistas de 5-HT<sub>1B/1D</sub> no selectivos, "triptanos" (por ejemplo, sumatriptán).

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para tratar migraña o cefalea.

"Migraña", "cefalea" y términos relacionados son tal como lo entienden los facultativos médicos. La migraña abarca todas las clases de migraña incluyendo común, clásica, en racimos, fulgurante, hemipléjica, oftalmopléjica y optomálmica.

"Terapéuticamente eficaz" significa que existe un beneficio significativo para el paciente como se entiende por los facultativos médicos.

"Paciente" significa una persona que puede beneficiarse del tratamiento tal como lo determinan los facultativos médicos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para tratar inflamación (particularmente inflamación neurogénica), dolor, lesión térmica, choque circulatorio, diabetes, síndrome de Reynaud, insuficiencia arterial periférica, hemorragia craneal/subaracnoidea, crecimiento tumoral, sofocos asociados con la menopausia y otras afecciones cuyo tratamiento puede efectuarse por el antagonismo del receptor de CGRP por la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento.

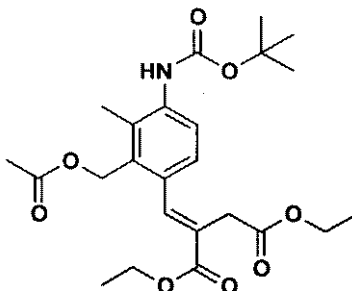
Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos seleccionados del grupo que consiste en (a) inmunorregulación en la mucosa del intestino, (b) efecto protector contra lesión anafiláctica cardiaca, (c) estimular o prevenir estimulación por interleucina-1b(IL-1b) de la reabsorción de hueso, (d) modular la expresión de receptores de NK1 en neuronas espinales y (e) enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo asma. Véase (a) Calcitonin Receptor-Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. *Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Alemania. Digestion* (2002), 66(4), 197-203; (b) Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. *School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* (2003), 367(3), 306-311; (c) The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. *Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, República Popular China. Journal of Tongji Medical University* (2001), 21(4), 304-307, (d) Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin 1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23 (5): 1816-1824. *Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, y Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160* (e) Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryoza; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. *Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japón. American Journal of Physiology* (2002), 283(5, Pt. 1), L963-L970; (f) Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. *Charite Campus-Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlín, Alemania. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2003), 16(3), 121-130; y (g) Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. *Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs, Hung. Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* (2003), 2(2), 191-218 todas incorporadas por referencia en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento usando combinaciones de compuestos de fórmula I con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, AINE, aspirina, acetaminógeno, triptanos, ergotamina y cafeína para el tratamiento de migraña.

### Descripción Específica De Las Realizaciones

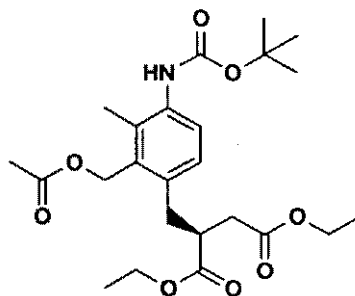
- 5 Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN <sup>1</sup>H) se registraron en un BrukerAC 300 o AC 500. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se indican en  $\delta$  unidades campo abajo del tetrametilsilano de patrón interno (TMS) y las constantes de acoplamiento interprotónicas se indican en Hertzios (Hz). Los patrones de disociación se designan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, pico ancho. Los espectros de masas de baja resolución (EM) y los (M-H)<sup>+</sup> o (M-H)<sup>+</sup> moleculares aparentes se determinaron en una plataforma Micromass. Los análisis elementales se indican como porcentaje en peso. Los productos se purificaron por HPLC Prep., usando la columna YMC S5 ODS (30 x 100 mm) a un caudal de 40,0 ml/min y un tiempo de gradiente de 8,0 min., partiendo de una composición de disolvente de MeOH al 40 %-H<sub>2</sub>O al 60 %-TFA al 0,1 % y finalizando con una composición de disolvente de MeOH al 95 %-H<sub>2</sub>O al 5 %-TFA al 0,1 %. Los productos se analizaron mediante un instrumento HPLC que usa una columna XTERA (3,0 x 50 mm, S7) partiendo del disolvente A (MeOH al 10 %-agua al 90 %-ácido trifluoroacético al 0,1 % (TFA)) y alcanzando el disolvente B (agua al 10 %- metanol 90 %-TFA al 0,1 %) durante un tiempo de gradiente de 2 min. El caudal es 5 ml/min. y el tiempo de retención (Tr) del producto se midió a una longitud de onda de 220 nm.

#### Intermedio 1



- 20 Éster dietílico del ácido 2-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencilideno)-succínico. Se burbujeó gas nitrógeno a través de una solución de acético 3-*terc*-butoxicarbonilamino-6-yodo-2-metil-bencil éster del ácido (3,85 g, 9,5 mmol), éster dietílico del ácido itacónico (2,2 ml, 12 mmol), cloruro tetrabutilamonio (3,4 g, 12 mmol) y trietilamina (4,0 ml, 29 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) durante 5 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0,32 g, 1,4 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con éter dietílico (100 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (3 x 50 ml) y salmuera (25 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice produjo el producto deseado con un rendimiento el 99 % , en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,0 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4, 1H), 7,08 (d, J = 8,4, 1H), 6,32(s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,27(c, J = 7,3, 2H), 4,11 (c, J = 7,1, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,1,3H), 1,23 (t, J = 7,3, 3H). EM m/e (M-H) = 462,0.

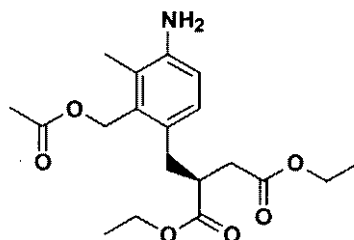
#### Intermedio 2



- 35 Éster dietílico del ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencil)-succínico. Se disolvieron éster dietílico del ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencilideno)-succínico (4,4 g, 9,5 mmol) y trifluorometano sulfonato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)rodio (I) (100 mg) en etanol (80 ml). La mezcla se puso en un aparato de hidrogenación Parr. El recipiente de reacción se cargó con 0,41 MPa (60 psi) de gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El resto se pasó a través de un lecho de gel de sílice eluyendo acetato

de etilo al 80 %-hexanos (250 ml). El filtrado se concentró al vacío, dando el producto deseado con un rendimiento del 97 %, en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,01 (d, J = 8,4, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,38 (dd, J = 16,8, J2 = 4,8, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,56 (3, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,22 (m, 6H). EM m/e (M- H)<sup>-</sup>=464,0.

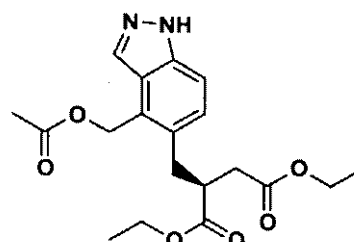
### Intermedio 3



5  
10  
15  
20  
25  
30

Éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilbencil)-succínico. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de éster dietílico del ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbencil)-succínico (4,6 g, 9,9 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (75 ml) y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío, produciendo el producto deseado con un rendimiento del 99 %, en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,85 (d, J = 8,1, 1H), 6,67 (d, J = 8,4, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,09 (dd, J1 = 6,2, J2 = 13,9, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,37 (dd, J = 4,6, J2 = 16,7, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,20 (m, 6H). EM m/e (M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> = 306,2.

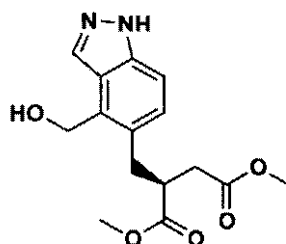
### Intermedio 4



15  
20  
25  
30

Éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se añadió gota a gota nitrato de isoamilo (1,6 ml, 12 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo agua) de éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-bencil)-succínico en tetracloruro de carbono (80 ml) y ácido acético (4 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (75 ml) y después se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto con un rendimiento del 55 %, en forma de un aceite del color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,8, 1H), 7,24 (d, J = 8,8, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,97(m, 1H), 2,72 (dd, J = 8,8, J2 = 16,5, 1H) 2,43 (dd, J = 5,1, J2 = 16,5), 2,09 (s, 3H), 1,19 (m, 6H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 377,1.

### Intermedio 5



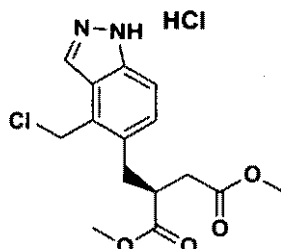
30

Éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se añadió carbonato potásico (1,6 g, 11,6 mmol) a una solución de éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (2,0 g, 5,5 mmol) en metanol (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con la adición de ácido clorhídrico 1 N (30 ml). El metanol se eliminó de la mezcla al vacío. La reacción acuosa restante se basificó con bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases



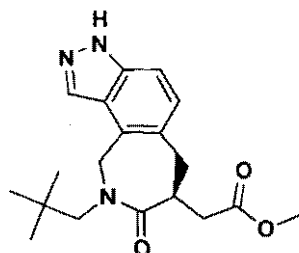
orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 92 % , en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,21 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,2, 1H), 7,17 (d, J = 8,8, 1H), 5,02 (dd, J1 = 12,4, J2 = 17,9, 1H) 3,63 (s, 6H), 3,23 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,77 (dd, J1 = 7,7, J2 = 16,8, 1H), 2,53 (dd, J=6,4, J2 = 16,7, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 307,0.

#### Intermedio 6



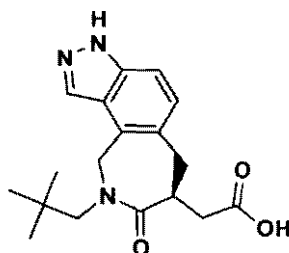
Clorhidrato del éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se añadió cloruro de tionilo (5,0 ml) a una solución de éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (1,53 g, 5,0 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El resto se trituró en tolueno (30 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se trató con diclorometano (30 ml) y después se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 96 % , en forma de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,22 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8, 1H), 7,15 (d, J = 8,8, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 2,69 (dd, J1 = 8,1, J2 = 16,5), 2,54 (m, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 325,2.

#### Intermedio 7



Éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se añadió neopentilamina (2,0 ml, 17 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (1,2 g, 8,7 mmol) y clorhidrato del éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (1,56 g, 4,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se consideró que el material de partida se había consumido por HPLC (1,5 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (40 ml) y ácido acético (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se consideró completa por HPLC (44 horas). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 25 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 90 % , en forma de una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,01 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 7,13 (d, J = 8,4, 1H), 5,41 (d, J = 16,8, 1H), 4,50 (d, J = 16,8, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (d, J = 13,9, 1H), 3,18 (d, J = 13,5, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,43 (dd, J1 = 16,7, J2 = 5,3, 1H), 0,83 (s, 9H). EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 342,0.

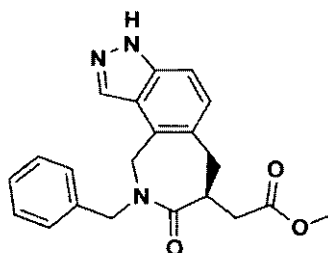
#### Intermedio 8



Ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se añadió

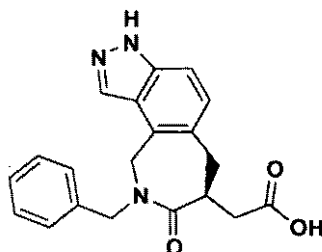
hidróxido de litio monohidrato (335 mg, 8,0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (1,32 g, 3,8 mmol) en metanol (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mezcla al vacío. La mezcla acuosa restante se diluyó con agua (25 ml). La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (8,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 88 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,98 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8, 1H), 7,10 (d, J = 8,8, 1H), 5,38 (d, J = 16,8, 1H), 4,48 (d, J = 16,8, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,49 (d, J = 13,5, 1H), 3,18 (d, J = 13,9, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,92 (dd, J<sub>1</sub> = 8,2, J<sub>2</sub> = 16,3, 1H), 2,55 (dd, J<sub>1</sub> = 16,5, J<sub>2</sub> = 4,8, 1H) 0,81 (s, 9H). EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 328,0.

#### Intermedio 9



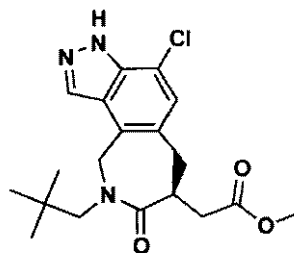
Éster metílico del ácido (9-bencil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il)-acético. Se convirtieron bencilamina (250 μl, 2,3 mmol) y clorhidrato del éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico siguiendo un procedimiento análogo a la preparación de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 62 % en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,09 (d, J = 8,4, 1H), 5,18 (d, J = 16,8, 1H), 4,99 (d, J = 15,0, 1H), 4,43 (d, J = 5,9, 1H), 4,39 (d, J = 1,8, 1H), 4,34 (d, J = 4,0, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,51 (dd, J<sub>1</sub> = 5,5, J<sub>2</sub> = 16,8, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 364,0.

#### Intermedio 10



Ácido (9-bencil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il)-acético. Se hicieron reaccionar hidróxido de litio (32 mg, 0,76 mmol) y éster metílico del ácido (9-bencil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il)-acético de manera análoga a la preparación del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO, D<sub>6</sub>): δ = 7,72 (s, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,8, 1H), 5,15 (d, J = 16,8, 1H), 4,95 (d, J = 15,0, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 2,59 (dd, J<sub>1</sub> = 5,1, J<sub>2</sub> = 16,5, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 350,0.

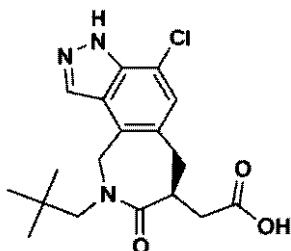
#### Intermedio 11



Éster metílico del ácido [4-Cloro-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se añadió carbonato potásico (190 mg, 1,4 mmol) a una solución de éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (240 mg, 0,58 mmol) en metanol (10 ml) y

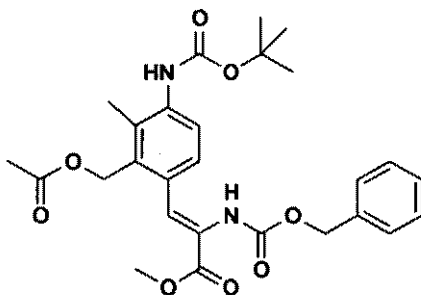
5 etanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con la adición de ácido clorhídrico 1 N (10 ml). Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mezcla al vacío. La mezcla acuosa restante se basificó con bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo acetato de etilo 2 x (15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (6 ml). Se añadió cloruro de tionilo (2 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con diclorometano (25 ml), después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo (5 ml). Se añadió carbonato potásico (200 mg, 1,4 mmol) a la mezcla seguido de neopentilamina (150  $\mu$ l, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de una membrana PTFE de 0,45  $\mu$ m. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (5 ml) y ácido acético (250  $\mu$ l). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 horas y después se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado 2 x (20 ml), agua (15 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 48 %, en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,42 (d, J = 17,2, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, J = 13,9, 1H), 3,12 (d, J = 13,9, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,44 (dd, J<sub>1</sub> = 5,9, J<sub>2</sub> = 16,9, 1H), 0,81 (s, 9H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 378,1.

### Intermedio 12



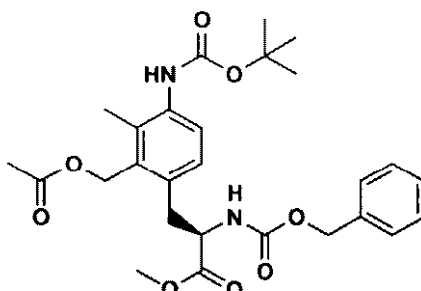
20 Ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (30 mg, 0,71 mmol) a una solución de éster metílico del ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (100 mg, 0,26 mmol) en metanol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas seguido de calentamiento a 50 °C durante 40 minutos. Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mezcla al vacío. La mezcla acuosa restante se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (750  $\mu$ l). La mezcla se extrajo con acetato de etilo 2 x (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 93 % en forma de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,98 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,35 (d, J = 17,2, 1H), 4,41 (d, J = 17,2, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 (d, J = 13,9, 1H), 3,12 (d, J = 13,9, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,92 (dd, J<sub>1</sub> = 8,4, J<sub>2</sub> = 16,8, 1H), 2,45 (dd, J<sub>1</sub> = 5,1, J<sub>2</sub> = 16,8, 1H), 0,78 (s, 9H). EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 362,0.

### Intermedio 13



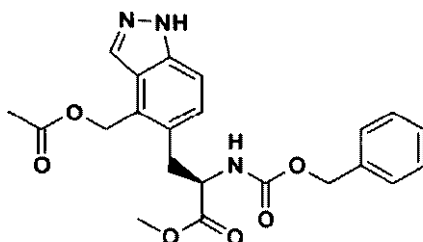
35 Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metilfenil)-2-benciloxicarbonilamino-acrílico. Se añadió acetato de paladio (II) (105 mg, 0,43 mmol) a una mezcla de 3-terc-butoxicarbonilamino-6-yodo-2-metilbencil éster del ácido acético (2,89 g, 7,1 mmol), éster metílico Z-deshidroalanina (2,20 g, 9,4 mmol), clorhidrato de tetrabutilamonio (2,70 g, 9,7 mmol) y bicarbonato sódico (1,80 g, 21,4 mmol) en THF (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 3,75 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 70 %-hexanos (500 ml). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 69 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,79 (d, J = 8,4, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (m, 6H), 6,30 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 511,0.

## Intermedio 14



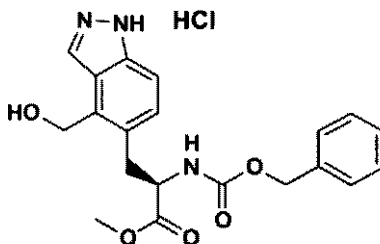
5 Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. Se hizo reaccionar una solución de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilfenil)-2-benciloxicarbonilamino-acrílico (2,51 g, 4,9 mmol) en metanol (50 ml) y acetato de etilo (15 ml) de una manera similar a la preparación de éster dietílico del ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencil)-succínico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 97 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,66 (d, J = 7,9, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,5, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,31 (d, J = 7,6, 1H), 5,17 (d, J = 3,7, 2H), 5,04 (d, J = 5,80, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (dd, J<sub>1</sub> = 5,80, J<sub>2</sub> = 14,7, 1H), 3,07 (dd, J<sub>1</sub> = 7,8, J<sub>2</sub> = 14,2, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). EM m/e (M-H)<sup>-</sup>=513,0.

## Intermedio 15



10 Éster metílico del ácido 3-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-il)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) a una solución de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico (770 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con cloroformo (40 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético al 5 % en cloroformo (10 ml). Se añadió a la mezcla nitrito isoamilo (240 μl, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió a la mezcla acetato potásico (690 mg, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado 2 x (15 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto bruto se obtuvo con un rendimiento del 81 % en forma de un aceite de color ámbar y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,17 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25 (m, 6H), 5,54 (d, J = 8,1, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (dd, J<sub>1</sub> = 5,9, J<sub>2</sub> = 14,3, 1H), 3,22 (dd, J<sub>1</sub> = 8,1, J<sub>2</sub> = 14,3, 1H), 1,98 (s, 3H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup>=426,0.

## Intermedio 16

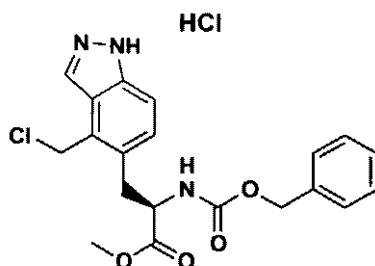


25 Clorhidrato de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxiometil-3-metilfenil)-propiónico. Se le añadió carbonato potásico (1,65 g, 12 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-il)-2-benciloxicarbonilamino-propiónico (2,30 g, 5,4 mmol) en metanol (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N (50 ml). El metanol se eliminó de la mezcla al vacío. La mezcla acuosa restante se basificó con bicarbonato sódico. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se

30

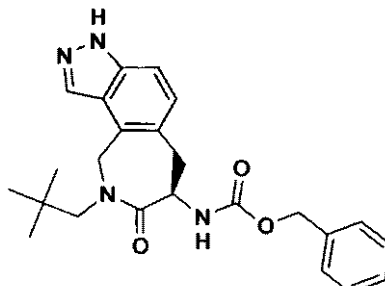
lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 de acetato de etilo:hexanos (50 ml). Se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N en 1,4-dioxano (1,4 ml) a la mezcla, provocando que se formara un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con 1:1 de acetato de etilo:hexanos, después se secaron al vacío. El producto se obtuvo con un rendimiento del 61 % en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 8,67 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,22 (m, 5H), 4,99 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,13 (dd, J1 = 9,9, J2 = 13,9, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 384,0.

## Intermedio 17



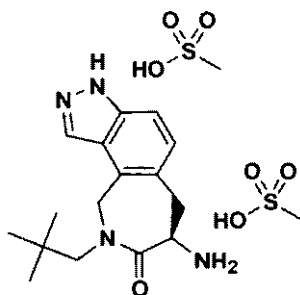
Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico. Se hizo reaccionar de manera análoga clorhidrato de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metilfenil)-propiónico a la preparación de clorhidrato de éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,43 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8, 1H), 7,38 (d, J = 8,4, 1H), 7,24 (m, 5H), 5,06 (d, J = 11,0, 1H), 4,98 (d, J = 4,8, 2H), 4,56 (dd, J1 = 5,7, J2 = 9,3, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (dd, J1 = 5,5, J2 = 14,3, 1H), 3,17 (dd, J1 = 9,3, J2 = 14,1, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 402,0.

## Intermedio 18



Éster bencilico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se hicieron reaccionar neopentilamina (600 μml, 4,5 mmol) y clorhidrato de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color claro con un rendimiento del 88 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,97 (d, J = 2,9, 1H), 7,38 (d, J = 4,0, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,06 (dd, J1 = 3,7, J2 = 8,8, 6,32 (d, J = 6,3, 1H), 5,24 (m, 2H); 5,15 (s, 2H), 4,42 (dd, J1 = 5,5, J2 = 17,2, 1H), 3,56 (d, J = 13,9, 1H), 3,45 (d, J = 16,5, 1H), 3,07 (m, 2H), 0,82 (s, 9H). (M+H)<sup>+</sup> = 421,0.

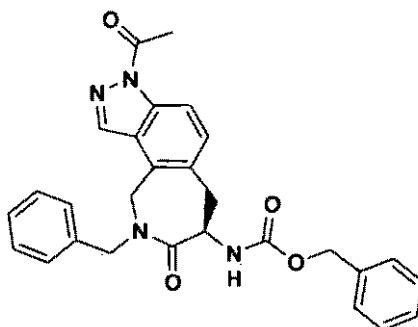
## Intermedio 19



Bismetanosulfonato de 7-(R)-amino-9-(2,2-dimetilpropil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se añadió ácido metanosulfónico (1 ml) a una solución de éster bencilico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico (145 mg, 0,34 mmol) y anisol (100 μl, 0,92

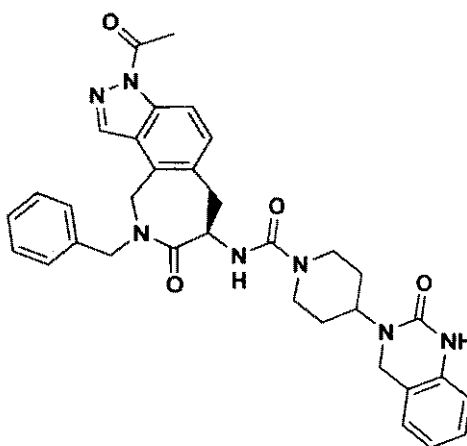
mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico (25 ml). La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes eliminaron por decantación. El residuo restante se lavó con éter dietílico (25 ml) y después se secó al vacío. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,50 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8, 1H), 7,39 (s, J = 8,8, 1H), 5,42 (d, J = 17,9, 1H), 5,10 (dd, J<sub>1</sub> = 4,4, J<sub>2</sub> = 12,4, 1H), 4,75 (d, J = 17,6, 1H), 3,84 (d, J = 13,5, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,10 (d, J = 13,9, 1H), 2,71 (s, 6H), 0,82 (s, 9H). (M+H)<sup>+</sup>=287,1.

## Intermedio 20



Éster bencílico del ácido (3-acetil-9-bencil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico. Se añadió bencilamina (53 µl, 0,49 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (125 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (50 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (5 ml) y ácido acético (50 µl). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió anhídrido acético (500 µl) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (15 ml), ácido clorhídrico 1 N (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) produjo el compuesto del título con un rendimiento del 43 % en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,33 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,17 (m, 5H), 7,02 (d, J = 9,2, 1H), 6,28 (d, J = 6,6, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,43 (t, J = 14,5, 1H), 4,43 (d, J = 5,9, 1H), 4,32 (d, J = 16,8, 1h), 4,11 (m, 1H), 2,02 (s, 3H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 483,2.

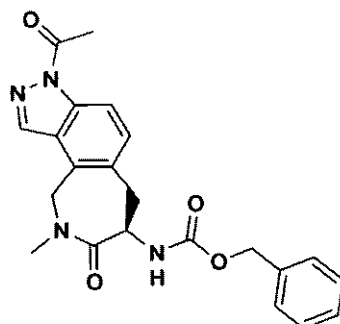
## Intermedio 21



(3-Acetil-9-bencil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)piperidin-1-carboxílico. Se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono a una mezcla de ácido acético (200 µl) y éster bencílico del ácido (3-acetil-9-bencil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico (65 mg, 0,13 mmol) en metanol (10 ml). El recipiente de reacción se cargó con 0,34 MPa (50 psi) de gas hidrógeno y se colocó en un aparato de hidrogenación Parr. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). Se añadió fosgeno en tolueno al 20 % (170 µl, 0,32 mmol) a la mezcla con agitación vigorosa. Se añadió acetato de 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)piperidinio (110 mg, 0,38 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante

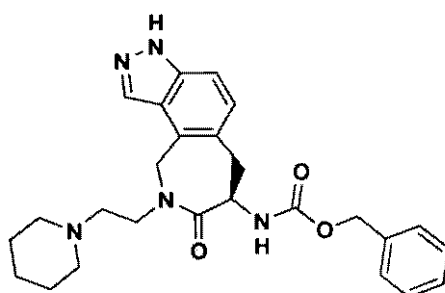
45 minutos. Las fases se separaron. El extracto orgánico se lavó con salmuera (10 ml), después se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo-agua, ácido trifluoroacético al 0,2 %) seguido de eliminación del acetonitrilo al vacío produjo una solución acuosa que contenía el compuesto del título. El extracto de la solución acuosa con diclorometano (20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 23 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 606,4, Fr = 2,09 min.

## Intermedio 22



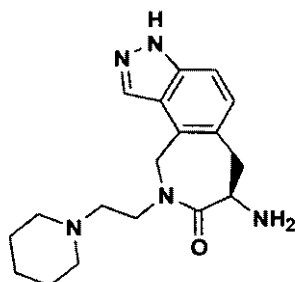
Éster bencílico del ácido (3-acetil-9-metil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico. Se añadió una solución de metilamina en metanol (2 M, 2 ml, 4 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (130 mg, 0,94 mmol) y éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (165 mg, 0,41 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se trató con una mezcla de tolueno (5 ml) y ácido acético (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió anhídrido acético (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), después se lavó sucesivamente con agua (10 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 18 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,70 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,2, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,05 (d, J = 9,2, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (d, J = 17,2, 1H), 3,46 (d, J = 17,2, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,89 (s, 3H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 407,2.

## Intermedio 23



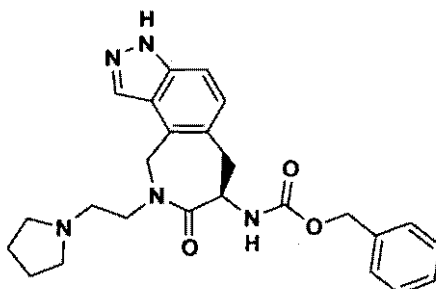
Éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se añadió 1-(2-aminoetil)piperidina (150 μl, 1,1 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (150 mg, 1,1 mmol) y clorhidrato del éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (220 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano (10 ml) y ácido acético (200 μl). La mezcla se calentó a 40 °C durante 32 horas y se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color marrón con un rendimiento del 86 %. El material se llevó adelante sin purificación adicional. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 462,4. Fr de HPLC = 1,19 min.

## Intermedio 24



7-(R)-Amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se añadió ácido metanosulfónico (1 ml) a una mezcla de anisol (100  $\mu$ l, 0,92 mmol) y éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico (200 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter dietílico (30 ml). La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los disolventes se eliminaron por decantación. El residuo restante se disolvió en agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La mezcla acuosa se basificó con hidróxido sódico 1 N (2 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 42 %. El material se levó adelante sin purificación adicional. RMN  $^1$ H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,06 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 7,11 (d, J = 8,4, 1H), 5,16 (d, J = 16,8, 1H), 4,57 (d, J = 16,8, 1H), 4,40 (dd, J1 = 12,8, J2 = 4,4, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,36 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,38 (m, 4H). EM m/e (M+H) $^+$  = 328,3.

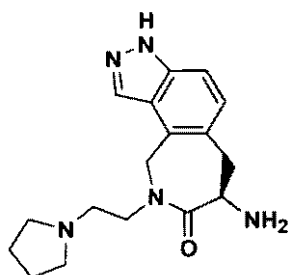
## Intermedio 25



Éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se añadió 1-(2-aminoetil)pirrolidina (90  $\mu$ l, 0,71 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) y carbonato potásico (120 mg, 0,87 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La reacción se calentó a reflujo hasta que se consideró que el material de partida se había consumido por HPLC (2 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. Se añadió ácido acético (200  $\mu$ ) al filtrado. La reacción se calentó a reflujo hasta que se consideró completa por HPLC (1 hora). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), después se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto en bruto se obtuvo con un rendimiento del 69 % en forma de un aceite de color amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. RMN  $^1$ H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,04 (s, 1), 7,38 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,4, 1H), 7,02 (d, J = 8,8, 1H), 6,25 (d, J = 6,2, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,56 (d, J = 16,8, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,47 (dd, J1 = 3,5, J2 = 16,7, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 1,74 (m, 4H). EM m/e (M+H) $^+$  = 448,4.

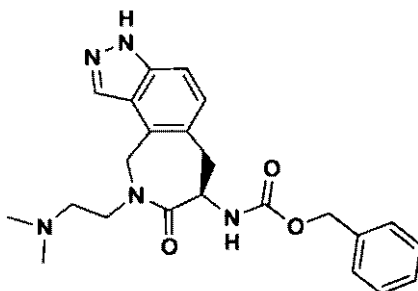


## Intermedio 26



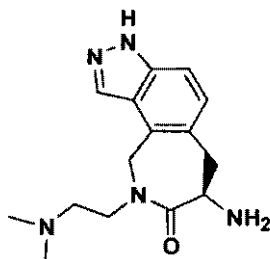
5 7-(R)-Amino-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El compuesto del título se obtuvo de éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]in-den-7-il]-carbámico seguido de un procedimiento análogo de la preparación de 7-(R)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El material se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 52 % y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 8,06 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,8,1H), 7,10 (d, J = 8,8, 1H), 5,16 (d, J = 16,8, 1H), 5,48 (d, J = 16,8, 1H), 4,40 (dd, J<sub>1</sub> = 13,0, J<sub>2</sub> = 4,2, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,29 (dd, J<sub>1</sub> = 3,11, J<sub>2</sub> = 17,0,1H), 3,01 (dd, J<sub>1</sub> = 16,8, J<sub>2</sub> = 12,8,1H), 2,58 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,67 (m, 4H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 422,4.

## Intermedio 27



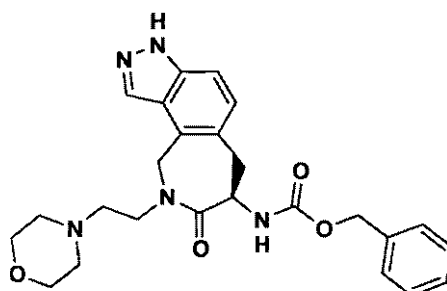
10 15 Éster bencílico del ácido [9-(2-dimetilaminoetil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se convirtieron *N,N*-etilendiamina (70 μl, 0,66 mmol) y éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo de la preparación de éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 52 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,99 (s, 1H), 7,36 (m, 6H), 6,27 (d, J = 6,2, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 5,06 (d, J = 18,7, 1H), 4,52 (d, J = 17,2, 1H), 3,61 (t, J = 6,8, 2H), 3,45 (dd, J<sub>1</sub> = 2,4, J<sub>2</sub> = 16,7, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,11 (s, 6H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 422,4.

## Intermedio 28



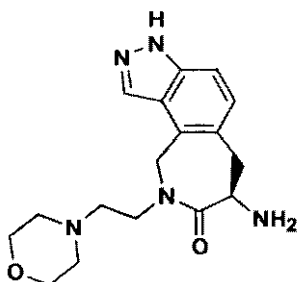
20 25 7-(R)-Amino-9-(2-dimetilaminoetil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se convirtió éster bencílico del ácido [9-(2-dimetilaminoetil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico (65 mg, 0,15 mmol) en el producto deseado de manera análoga a la preparación de 7-(R)-amino-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El material en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 25 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,07 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 7,12 (d, J = 8,4, 1H), 5,15 (d, J = 16,8, 1H), 4,58 (d, J = 16,8, 1H), 4,42 (dd, J<sub>1</sub> = 4,8, J<sub>2</sub> = 12,8,1H), 3,62 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,01 (dd, J<sub>1</sub> = 13,0, J<sub>2</sub> = 16,7,1H), 2,37 (m, 2H), 2,15 (s, 6H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 288,3.

## Intermedio 29



5 Éster bencílico del ácido [9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se convirtieron 4-(2-aminoetil)morfolina (90  $\mu$ l, 0,69 mmol) y éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) en el compuesto del título seguido de un procedimiento análogo de la preparación de éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. El material en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar rendimiento del 92 %. El producto se llevó a cabo sin purificación adicional. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 464,4. Fr de HPLC = 1,15 min.

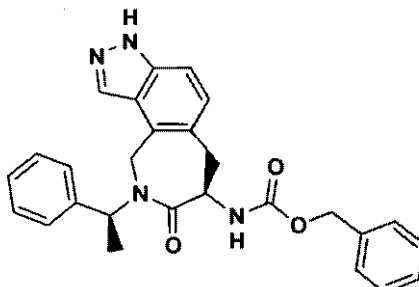
## Intermedio 30



10 7-(R)-Amino- 9-(2-morfolin-4-il-etil)-6,7,9,10- tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se convirtió éster bencílico del ácido [9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico (95 mg, 0,20 mmol) en el compuesto del título seguid de un procedimiento análogo a la preparación de 7-(R)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 62 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,06 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4, 1H), 7,15 (d, J = 8,8, 1H), 5,22 (d, J = 16,8, 1H), 4,51 (d, J = 17,2, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,8, 4H), 3,31 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,95 (m, 2H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 330,3.

15

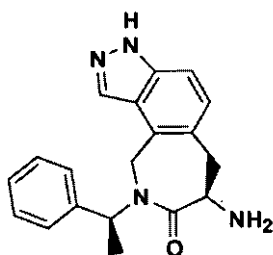
## Intermedio 31



20 Éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(1-(S)-feniletil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se convirtieron éster metílico del ácido (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina (85  $\mu$ l, 0,67 mmol) y ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) en el producto deseado seguido de un procedimiento análogo a la preparación de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 455,3. Fr de HPLC = 1,68 min.

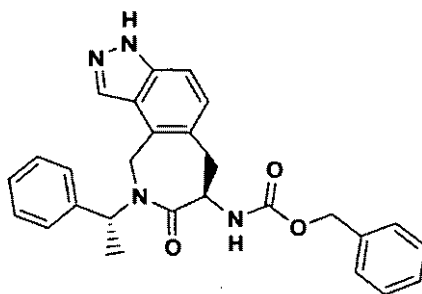
25

## Intermedio 32



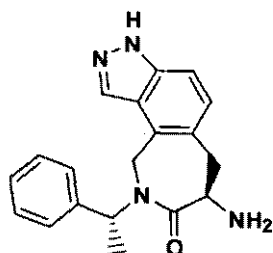
5 7-Amino-9-(1-(S) feniletil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se hizo reaccionar de manera análoga éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(1-(S)-feniletil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico (105 mg, 0,23 mmol) a la preparación de 7-(R)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite oscuro con un rendimiento del 82 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e (M-H) = 319,3. Fr de HPLC = 1,49 min.

## Intermedio 33



10 Éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(1-(R)-feniletil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se convirtieron éster metílico del ácido (R)-(+)- $\alpha$ -metilbencilamina (85  $\mu$ l, 0,67 mmol) y ácido 2-(,R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) en el compuesto del título en una manera similar a la preparación de éster. El material en bruto material se obtuvo con una espuma oscura con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e (M-H) = 453,4. Fr de HPLC = 1,98 min.

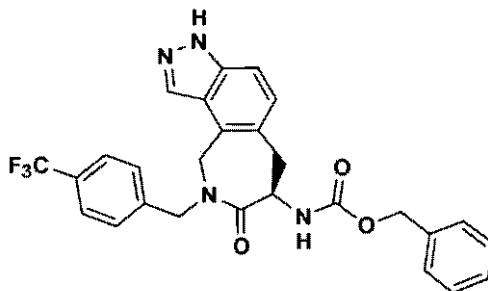
## Intermedio 34



15 7-Amino-9-(1-(R)-feniletil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se hizo reaccionar éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(1-(R)-feniletil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico (105 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación de 7-(R)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color marrón con un rendimiento del 78 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,88 (s, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,14 (d, J = 8,8, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,67 (d, J = 16,8, 1H), 4,47 (dd, J<sub>1</sub> = 4,6, J<sub>2</sub> = 12,6, 1H), 4,25 (d, J = 17,2, 1H), 1,48 (d, J = 7,0, 3H). EM m/e (M-H) = 319,3.

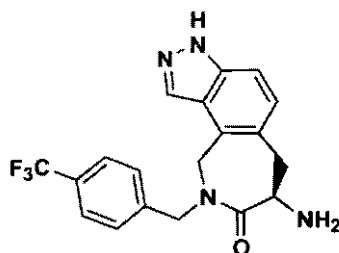
20

## Intermedio 35



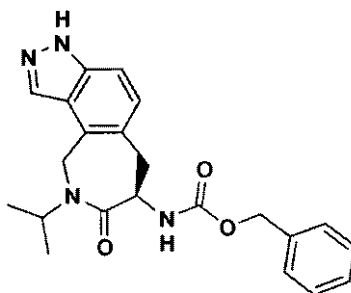
5 Éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(4-trifluorometilbencil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se convirtieron 4-trifluorometilbencilamina (72  $\mu$ l, 0,51 mmol) y éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) en el compuesto del título en una manera similar a la preparación de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El material en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo oscuro con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 509,4. Fr de HPLC = 1,67 min.

## Intermedio 36



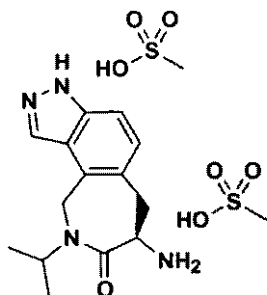
10 Bismetanosulfonato de 7-amino-9-(4-trifluorometilbencil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se convirtió éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(4-trifluorometilbencil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico en el compuesto del título de manera análoga a la preparación de bismetanosulfonato de 7-(R)-amino-9-(2,2-dimetilpropil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El material en bruto se obtuvo en forma de una espuma oscura con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la  
15 siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 375,2. Fr de HPLC = 1,00 min.

## Intermedio 37



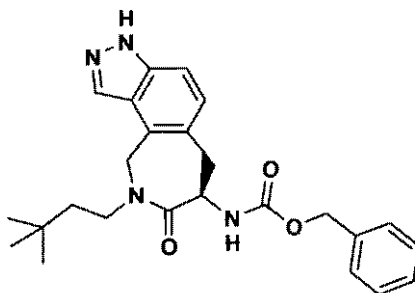
20 Éster bencílico del ácido (9-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico. Se convirtieron isopropilamina (300  $\mu$ l, 3,5 mmol) y éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo a la preparación de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,09 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,32 (d, J = 5,8, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,82 (d, J = 17,4, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,05 (t, J = 13,6, 1H), 1,56 (s, 6H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 393,4.

## Intermedio 38



5 Bismetanosulfonato de 7-(R)-amino-9-isopropil-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se convirtió éster bencílico del ácido (9-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico (90 mg, 0,23 mmol) en el compuesto del título seguido de un procedimiento análogo a la síntesis de bismetanosulfonato de 7-(R)-amino-9-(2,2-dimetilpropil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 259,2. Fr de HPLC = 0,60 min.

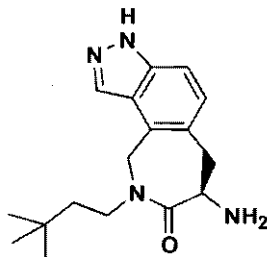
## Intermedio 39



10 Éster bencílico del ácido [9-(3,3-dimetilbutil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se convirtieron 3,3-dimetilbutilamina (100  $\mu$ l, 0,74 mmol) y éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico en el compuesto del título seguido del procedimiento análogo a la preparación de éster bencílico del ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. El material en bruto se obtuvo en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,03 (m, 1H), 4,38 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,4, 1H), 6,26 (d, J = 6,2, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,35 (dd, J<sub>1</sub> = 8,8, J<sub>2</sub> = 17,2, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,33 (dd, J<sub>1</sub> = 6,2, J<sub>2</sub> = 11,0, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,85 (s, 9H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 435,1.

15

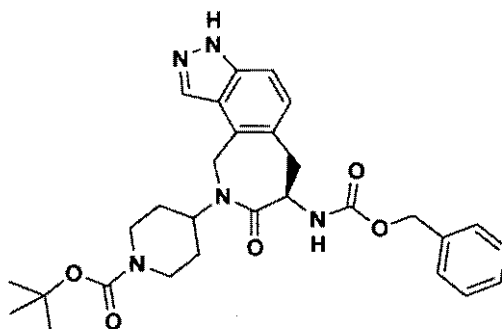
## Intermedio 40



20 Bismetanosulfonato de 7-(R)-amino-9-(3,3-dimetilbutil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Se convirtió éster bencílico del ácido [9-(3,3-dimetilbutil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico (100 mg, 0,23 mmol) en el compuesto del título siguiendo de un procedimiento análogo a la preparación de bismetanosulfonato de 7-(R)-amino-9-(2,2-dimetilpropil)-6,7,9,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. El material en bruto se obtuvo en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 301,2. Fr de HPLC = 1,11 min.

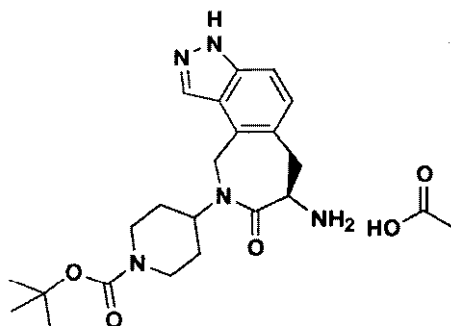
25

## Intermedio 41



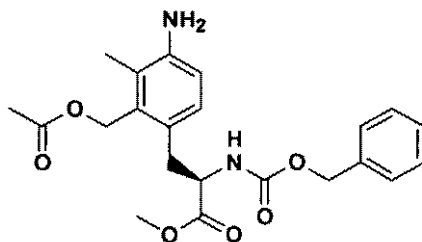
5 Éster *tert*-butilico del ácido 4-(7-(R)-Benciloxicarbonilamino-8-oxo-6,7,8,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-9-il)-piperidin-1-carboxílico. Se convirtieron éster metílico del ácido 4-amino-1-N-Boc-piperidina(110 mg,0,55 mmol) y ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (150 mg, 0,34 mmol) en el compuesto del título de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El producto en bruto se obtuvo en forma de una espuma oscura con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,05 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,15 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,87 (d, J = 6,5, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,58 (s, 9H). EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 532,1.

## Intermedio 42



15 Acetato del éster *tert*-butilico del ácido 4-(7-(R)-amino-8-oxo-6,7,8,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-9-il)-piperidin-1-carboxílico. Se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono a una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-(7-(R)-benciloxicarbonilamino-8-oxo-6,7,8,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-9-il)-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,37 mmol) y ácido acético (100 μl, 1,7 mmol) en metanol (10 ml). El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,21 MPa (30 psi) de gas hidrógeno. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,06 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8, 1H), 7,12 (d, J = 8,8, 1H), 4,92 (d, J = 17,6, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,49 (d, J = 17,2, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,45 (d, J = 2,9, 9H), 1,25 (m, 2H). MS m/e (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup> = 344,2.

## Intermedio 43

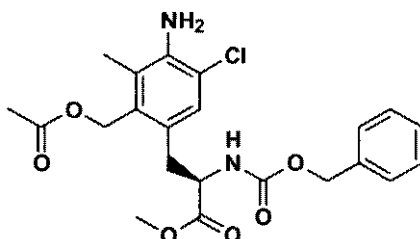


25 Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. Se convirtió éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico en éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilfenil)-2-benciloxicarbonilamino-(R)-propiónico

siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de éster dietílico del ácido 2-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilbencil)-(S)-succínico. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 95 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,31 (m, 5H); 6,81 (d, J = 8,1, 1H); 6,65 (d, J = 8,4, 1H); 5,35 (d, J = 8,1, 1H); 5,15 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,16 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,12 (s, 3H); 1,99 (s, 3H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 415,2.

5

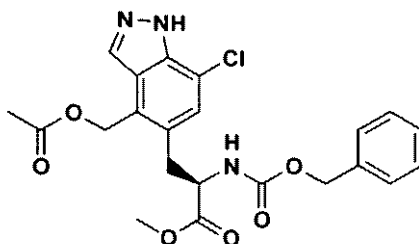
## Intermedio 44



Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. El producto deseado se obtuvo a partir de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico de una manera análoga a la preparación de éster dietílico del ácido 2-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metilbencil)-(S)-succínico. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 40 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,31 (m, 5H); 6,96 (s, 1H); 5,36 (d, J = 8,4, 1H); 5,12 (s, 2H); 5,05 (s, 2H), 4,53 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,15 (m, 1H), 2,99 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,99 (s, 3H). EM m/e (M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> = 398,3.

10

## Intermedio 45



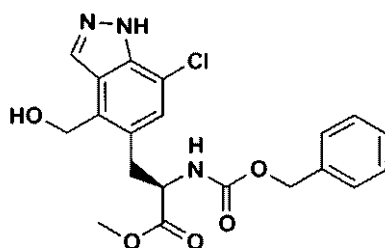
Éster metílico del ácido 3-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. Se añadió ácido trifluoroacético (70 μl, 0,91 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico (345 mg, 0,77 mmol) en ácido acético al 5 % en cloroformo (5,2 ml). Se añadió gota a gota isoamil nitrito (120 μl, 0,89 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió acetato de potasio (300 mg, 3,1 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y después se lavó sucesivamente con agua (2 x 10 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 83 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,20 (s, 1H); 7,29 (m, 5H); 7,21 (s, 1H); 5,53 (d, J = 7, 1H); 5,40 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,67 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,34 (m, 1H); 3,21 (m, 1H); 2,02 (s, 3H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 460,1.

15

20

25

## Intermedio 46

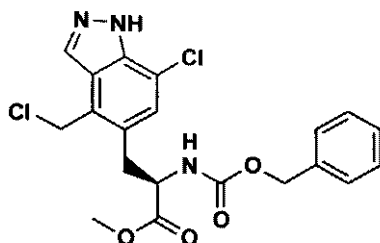


Éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(7-cloro-4-hidroximetil-1H-indazol-5-il)-propiónico. Se convirtió éster metílico del ácido 3-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico (290 mg, 0,63 mmol) en el producto deseado de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metilfenil)-propiónico. El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 95 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,15 (s, 1H); 7,27 (m, 5H); 7,14 (s, 1H); 6,10 (m, 1H); 5,01

30

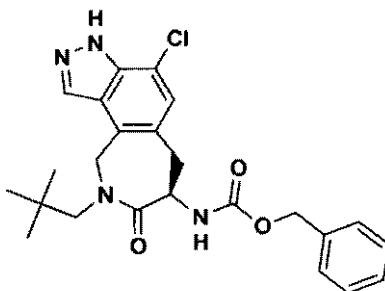
(d, J = 4,8, 2H); 4,95 (s, 2H); 4,75 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,34 (m, 1H); 3,09 (m, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 418,0.

## Intermedio 47



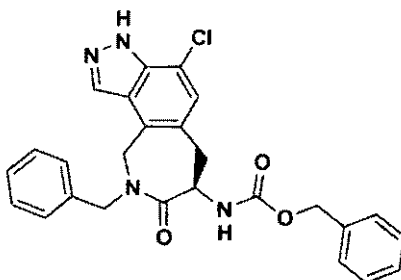
5 Éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(7-cloro-4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico. Se añadió cloruro de tionilo (2 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(7-cloro-4-hidroximetil-1H-indazol-5-il)-propiónico (245 mg, 0,59 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (15 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 86 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,19 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 5,49 (d, J = 7,3, 2H), 5,07 (d, J = 4,4, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,68 (d, J = 7,0, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,27 (m, 2H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 436,1

## Intermedio 48



15 Éster bencilico del ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. Se añadió neopentilamina (200 µl, 1,7 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(7-cloro-4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (180 mg, 0,41 mmol) y carbonato potásico (160 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de un sistema de filtro sin jeringa de PTFE a 0,45. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (5 ml) y ácido acético (200 µl). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y después se lavó sucesivamente con agua (15 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 52 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,89 (d, J = 10,6, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,96 (d, J = 10,3, 1H), 6,35 (d, J = 5,9, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,19 m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,96 (dd, J<sub>1</sub> = 13,9, J<sub>2</sub> = 5,5, 2H), 0,76 (d, J = 2,6, 9H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 455,2.

## Intermedio 49



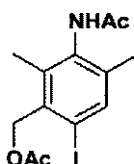
Éster bencilico del ácido (9-bencil-4-cloro-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico. El compuesto del título se obtuvo a partir de bencilamina (100 µl, 0,92 mmol) y éster metílico del ácido 2-



(R)-benciloxicarbonilamino-3-(7-cloro-4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (210 mg, 0,48 mmol) siguiendo un procedimiento análogo a la preparación de éster bencilico del ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 52 %.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,64 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,19 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (d, J = 6,2 1H), 5,28 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,75 (d, J = 16,8, 1H), 4,34 (d, J = 14,6, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,03 (m, 1H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 475,0.

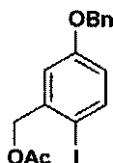
## Intermedio 50



10 Éster 3-acetilamino-6-yodo-2,4-dimetilbencilico del ácido acético. A una solución bien agitada de (3-amino-2,4-dimetilfenil)-metanol (1,5 g) en metanol (70 ml) y carbonato ácido de sodio sólido (4,0 equiv.) se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de monoclóruo de yodo durante un periodo de 5 min a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró después de la adición de monoclóruo de yodo. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del metanol, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución de tiosulfato sódico al 10 % y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El compuesto deseado se purificó triturándolo con diclorometano y hexano, dando 1,9 g de yoduro. Después, el yoduro se trató con diclorometano (100 ml) seguido de anhídrido acético (4 equiv.) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y se agitó durante un periodo de 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso, ácido clorhídrico 1,0 M y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El compuesto deseado se trituró con diclorometano y hexano para, dando 3-acetilamino-6-yodo-2,4-dimetilbencil éster del ácido acético con un rendimiento del 95 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): en δ 7,68 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,07(s, 3 H); EM (IEN) 384 (M+Na); Fr = 1,12.

15  
20

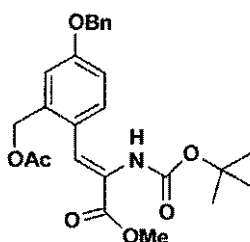
## Intermedio 51



25 Éster 5-benciloxi-2-yodo-bencilico del ácido acético. A una solución bien agitada de alcohol 3-benciloxibencilico (5,5 g, 25,7 mmol) en metanol (100 ml) y carbonato ácido de sodio (8,4 g, 100 mmol) se le añadió una solución 1,0 M de monoclóruo de yodo en diclorometano (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10 % y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El compuesto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) usando acetato de etilo al 20 % en hexano para dar alcohol 5-benciloxi-2-yodobencilico (6,2 g, rendimiento del 71 %). El alcohol (4,2 g, 12,4 mmol) se disolvió en diclorometano (100 ml), se añadió anhídrido acético (2,52 g, 24,7 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h, se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso y después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para dar 5-benciloxi-2-yodo-bencil éster del ácido acético con rendimiento cuantitativo. EM (IEN) 405 (M+Na); Fr = 2,27.

30

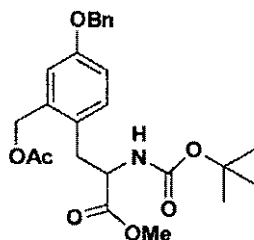
## Intermedio 52



35 Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-benciloxifenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico. De una manera similar a éster dietílico del ácido 2-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbencilideno)-succínico, se preparó éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-benciloxifenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico haciendo reaccionar 5-benciloxi-2-yodo-bencil éster del ácido acético con éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico con un

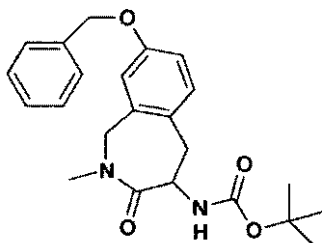
rendimiento del 74 %. EM (IEN) 456 (M+H); Fr = 1,87.

### Intermedio 53



5 Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-benciloxifenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico. A una solución de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-benciloxifenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico (1,9 g, 4,2 mmol) en metanol anhidro en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trifluorometanosulfonato de 1,2-bis((2R,SR)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclotadieno)rodio (I) (50 mg) y se agitó en un agitador Parr a 0,34 MPa (50 psi) de atmósfera de hidrógeno durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto deseado se cristalizó en acetato de etilo-hexano con un rendimiento del 90 %. EM (IEN) 458 (M+H); Fr = 1,81.

### Intermedio 54



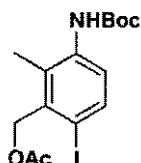
10 Éster *terc*-butílico del ácido (8-benciloxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-4-il)-carbámico. A una solución de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-benciloxifenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (1,85 g, 4,0 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió carbonato potásico (560 mg, 4,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 1,0 M y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para dar el éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-2-hidroximetilfenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico puro con casi rendimiento cuantitativo. Al alcohol (800 mg, 1,93 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,18 ml, 2,3 mmol) seguido de trietilamina (0,38 ml, 2,70 mmol) a 0 °C y después se llevó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró, el producto en bruto se disolvió en THF anhidro (20 ml) seguido de la adición de una solución de metilamina 2,0 M en THF (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente. El tubo cerrado herméticamente se calentó a 80 °C durante un periodo de 12 h y después se eliminó el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexano para dar éster *terc*-butílico del ácido (8-benciloxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)-carbámico con un rendimiento total del 39 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): en δ 7,40-7,31 (m, 5 H), 7,01 - 7,00 (m, 1 H), 6,83-6,82 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,91-5,90 (m, 1 H), 5,13-5,01 (m, 4 H), 3,50-3,46 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,85-2,78 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H).

15

20

25

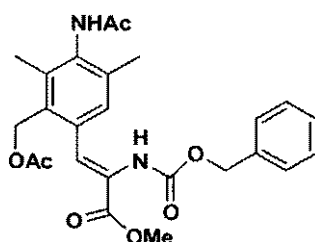
### Intermedio 55



30 Éster 3-terc-butoxicarbonilamino-6-yodo-2-metilbencilico del ácido acético. A una solución bien agitada de alcohol 3-amino-2-metilbencilico (10 g, 72,9 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió gota a gota una solución de monocloruro de yodo 1,0 M en diclorometano (76,6 ml) durante un periodo de 5 min a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h más. Después, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 10 % y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en THF (200 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (15,9 g, 72,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter (400 ml) se lavó con HCl 1 M (2 x 100 ml) seguido de salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró y el

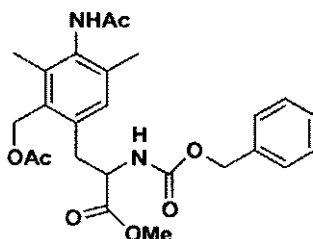
producto deseado se cristalizó en acetato de etilo al 20 % en hexano, dando éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroximetil-4-yodo-2-metilfenil)-carbámico (12,5 g). Después, el filtrado se concentró y el producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) usando acetato de etilo al 30 % para dar 2,5 g adicionales de éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroximetil-4-yodo-2-metilfenil)-carbámico. A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroximetil-4-yodo-2-metilfenil)-carbámico (14,5 g, 40 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió anhídrido acético (7,5 ml, 80 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina, y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con carbonato ácido de sodio acuoso y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cristalización en diclorometano y hexano, dando 3-*terc*-butoxicarbonilamino-6-yodo-2-metilbencil éster del ácido acético (15,5 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): en δ 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H); EM (IEN) 428 (M+Na) ; Fr = 1,59.

#### Intermedio 56



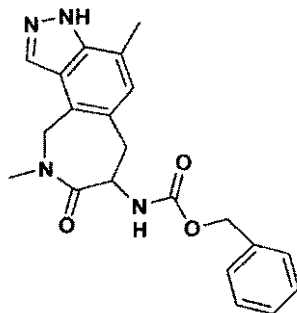
Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-acrílico. De una manera similar a éster dietílico del ácido 2-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-bencilideno)-succínico, se preparó éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-acrílico por reacción de 3-acetilamino-6-yodo-2,4-dimetilbencil éster del ácido acético con éster metílico del ácido 2-benciloxycarbonilamino-acrílico con un rendimiento del 74 %. EM (IEN) 491 (M+H); Fr = 1,87.

#### Intermedio 57



Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-propiónico. De una manera similar a éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-benciloxifenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-acrílico, se preparó éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-propiónico a partir de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-acrílico (1,5 g) usando trifluorometanosulfonato de 1,2-bis((2R,SR)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclootadien)rodio (I) (25 mg) con un rendimiento del 98 %. EM (IEN) 491 (M+H); Fr = 1,87.

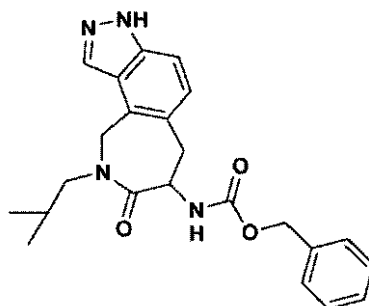
#### Intermedio 58



Éster bencilico del ácido (8-acetilamino-2,7,9-trimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-ol)-carbámico. De una manera similar a éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metilfenil)-propiónico clorhidrato, se preparó el compuesto del título hidrolizando éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-propiónico (1,84 g, 3,78 mmol) con carbonato potásico (525 mg, 3,8 mmol) en MeOH (40 ml). El alcohol se disolvió en diclorometano (100 ml) y después

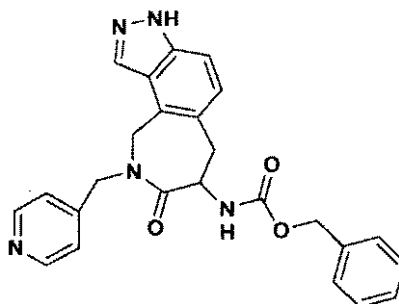
se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,35 ml, 4,5 mmol) y trietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso, cloruro de hidrógeno acuoso 1,0 M y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se retiró para dar éster metílico del ácido 3-(4-acetilamino-2-clorometil-3,5-dimetilfenil)-2-benciloxicarbonilamino-propiónico puro con casi rendimiento cuantitativo. El cloruro (480 mg, 1,08 mmol) se trató con una solución 1,0 M de metilamino en THF en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h a 90 °C. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se disolvió en tolueno y ácido acético (0,5 ml), se calentó a reflujo 2 h, dando éster bencílico del ácido (8-acetilamino-2,7,9-trimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)-carbámico con un rendimiento del 68 %. A el acetato en cloroformo (20 ml) se le añadió ácido acético (0,5 ml) seguido de isoamilnitrito (1,0 ml) y 18-corona-6 (50 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h y se eliminó el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo como eluyente para dar éster bencílico del ácido (4,9-dimetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico en forma de un producto principal con un rendimiento total del 37 %. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): en  $\delta$  7,96 (s, 1 H), 7,35-7,24 (m, 5 H), 6,7 (s, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,25-5,05 (m, 3H), 4,18-4,10 (m, 2 H), 3,07-3,05 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

15

**Intermedio 59**

Éster bencílico del ácido (9-isobutil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico. De una manera similar a éster bencílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico, el compuesto del título se preparó por tratamiento de clorhidrato de éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico con isobutilamina seguido de tratamiento con ácido acético en tolueno a reflujo, dando éster bencílico del ácido (9-isobutil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico con un rendimiento del 91 %. EM (IEN) 407 (M+H) ; Fr = 1,58.

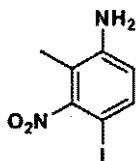
20

**Intermedio 60**

Éster bencílico del ácido (8-oxo-9-piridin-4-ilmetil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico. De una manera similar a éster bencílico del ácido a [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbámico, el compuesto del título se preparó tratando clorhidrato de éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico, con 4-(aminometil)piridina, seguido de tratamiento con ácido acético en tolueno a reflujo, dando éster bencílico del ácido (8-oxo-9-piridin-4-ilmetil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbámico con un rendimiento del 65 %. EM (IEN) 442 (M+H); Fr = 1,10.

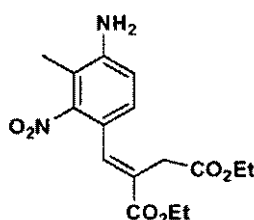
30

## Intermedio 61



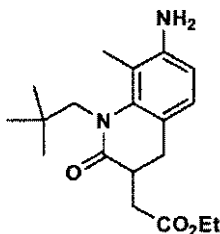
4-Yodo-2-metil-3-nitrobenzenamina. A una solución bien agitada de 2-metil-3-nitroanilina (10 g, 66 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió carbonato ácido de sodio (264 mmol) seguido de una solución 1,0 M de monocloruro de yodo (72 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, el disolvente se retiró, se diluyó con éter, se lavó con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico. El disolvente se eliminó y el yoduro en bruto se llevó a la siguiente etapa.

## Intermedio 62



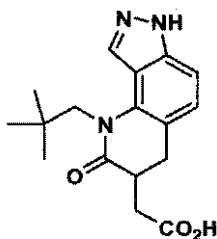
2-(4-Amino-3-metil-2-nitrobencilideno)succinato de (E)-dietilo. A una solución de 4-yodo-2-metil-3-nitrobenzenamina (59 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se le añadió itaconato dietílico (13,2 g, 71 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (16,4 g, 59 mmol), trietilamina (236 mmol) y acetato de paladio (675 mg, 3 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se filtró, se diluyó con éter (250 ml) y se lavó con agua (2 x 300 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano para dar 8,5 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): en δ 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24- 4,15 (m, 4 H), 3,40 (s, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,30-1,23 (m, 6H).

## Intermedio 63

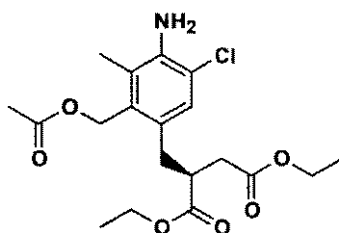


2-(7-Amino-8-metil-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetato de etilo. A una solución de 2-(4-amino-3-metil-2-nitrobencilideno)succinato de (E)-dietilo (4,5 g, 13,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (16 mmol) seguido de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (10 mg). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se eliminaron los disolventes, se diluyó con éter y después se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso (50 ml). El producto en bruto se encontró que contenía ambos compuestos protegidos con mono- y di- Boc. El producto en bruto se disolvió en metanol (200 ml) y se añadió agua (150 ml) seguido de cloruro de amonio (14,3 g, 268 mmol) y polvo de hierro (8,9 g, 160 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, se enfrió y después se filtró sobre una capa de celite. El disolvente se retiró, se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para dar la amina. La amina (4,1 g, 10 mmol) se disolvió en dicloroetano (100 ml) seguido de la adición de ácido acético (10 ml), trimetilacetaldehído (11 mmol) y sulfato de magnesio (5,0 g). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se filtró. A la mezcla de reacción filtrada se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,33 g, 11 mmol) y continuó la agitación durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (150 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó y el producto en bruto se disolvió en metanol (100 ml) seguido de la adición de ácido acético (5 ml) y se hidrogenó en una botella Parr a una presión de 0,34 MPa (50 psi). El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se disolvió en tolueno (100 ml) seguido de la adición de ácido tósico (100 mg) y cianuro sódico (50 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 50 % en hexano para dar 2-(7-amino-8-metil-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetato de etilo. EM

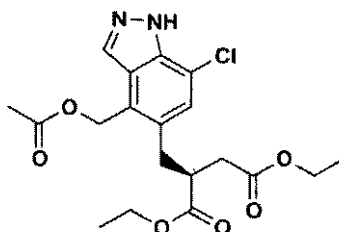
(IEN) 333 (M+H); Fr = 1,29.

**Intermedio 64**

5 Ácido 2-(1-neopentil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-h]quinolin-3-il)acético. A una solución de 2-(7-amino-8-metil-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetato de etilo (170 mg, 0,51 mmol) en tetracloruro de carbono (4,5 ml) se le añadió ácido acético (0,5 ml) seguido de nitrato de isoamilo (0,04 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se secó. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se disolvió en THF (15 ml) seguido de la adición de hidróxido de litio (43 mg, 1 mmol) y agua (5 ml). Después de agitar durante 12 h, el disolvente se eliminó, se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con acetato de etilo para dar el ácido 2-(1-neopentil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-h]quinolin-3-il)acético. EM (IEN) 316 (M+H); Fr = 1,31.

**Intermedio 65**

15 Éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metilbencil)-succínico. Se disolvió éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilbencil)-succínico (3,0 g, 8,2 mmol) en acetonitrilo (40 ml). La mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió N-clorosuccinimida (1,29 g, 9,7 mmol) a la solución caliente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 59 % en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,98 (s, 1H), 5,15 (d, J = 3,3, 2H), 4,09 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,39 (dd, J1 = 4,8, J2 = 16,5, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,20 (m, 6H). EM m/e (M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> = 340,0.

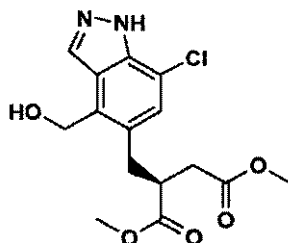
**Intermedio 66**

25 Éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (700 µl, 5,2 mmol) a una solución enfriada con hielo de éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metilbencil)-succínico (1,91 g, 4,8 mmol) en ácido acético al 5 % en tolueno (81,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió acetato de potasio (1,50 g, 15,3 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se inactivó con agua. La mezcla se extrajo acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado 2 x. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 80 % en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,09 (c, J = 7,0, 4H), 3,20 (dd, J1 = 7,32, J2 = 13,2, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,97 (dd, J1 = 7,0, J2 = 13,3, 1H), 2,73 (dd, J1 = 8,4, J2 = 16,8, 1H), 2,44 (dd, J1 = 5,5, J2 = 16,8, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,18

30

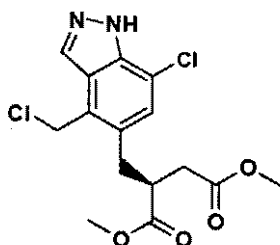
(m, 6H). EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 411,0.

### Intermedio 67



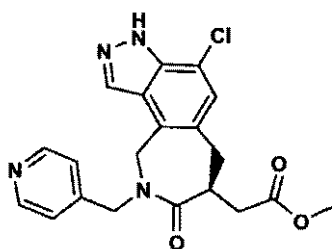
5 2-((7-Cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se convirtió éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metilbencil)-succínico (2,21 g, 5,4 mmol) en el compuesto del título de una manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. El material se obtuvo en forma de un sólido de color ámbar con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 241,2.

### Intermedio 68



10 2-((7-Cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se disolvió 2-((7-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (2,0 g, 5,9 mmol) en diclorometano (35 ml). Se añadió cloruro de tionilo (5,0 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color ámbar con un rendimiento del 89 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 359,1.

### Intermedio 69

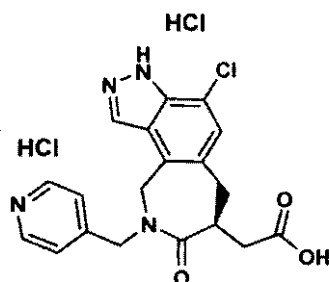


15 2-(4-Cloro-8-oxo-9-(piridin-4-ilmetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroaceno[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo. Se disolvió 2-((7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (120 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,0 ml). Se añadió 4-aminometilpiridina (100 µl, 1,0 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (4 ml). Se añadió ácido acético (1 ml) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. El material se lavó una vez con agua y dos veces con bicarbonato sódico acuoso. El extracto acuoso se hizo básico con bicarbonato sódico, se extrajo de nuevo dos veces del extracto acuoso con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano y amoniaco 2 N en metanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 48 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 399,2.

20

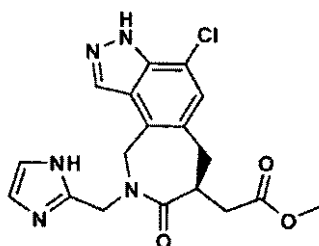
25

## Intermedio 70



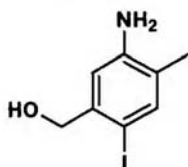
5 Diclorhidrato del ácido (S)-2-(4-cloro-8-oxo-9-(piridin-4-ilmetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Se disolvió 2-(4-cloro-8-oxo-9-(piridin-4-ilmetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo (21 mg, 0,05 mmol) en ácido clorhídrico 1 N (1,0 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió 1 ml más de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla. La reacción se calentó a 50 °C durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con acetonitrilo y después el material se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 83 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 385,2.

## Intermedio 71



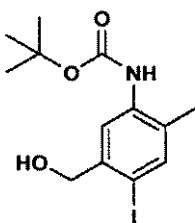
10 2-(9-((1H-Imidazol-2-il)metil)-4-cloro-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo. Se combinaron 2-((7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (250 mg, 0,63 mmol) y diclorhidrato de (1H- imidazol-2-il)metanamina (170 mg, 1,0 mmol) y se suspendieron en acetonitrilo (10 ml). Se añadió trietilamina (800 µl, 5,7 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió ácido acético (1,5 ml) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. La mezcla se extrajo dos veces con agua. La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. El agua se retiró por liofilizado. El residuo restante se pasó a través de una columna de resina de intercambio iónico Dowex 1x4-200, eluyendo con metanol. El compuesto del título se recuperó en forma de un residuo de color ámbar con un rendimiento del 24 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 388,1.

## Intermedio 72

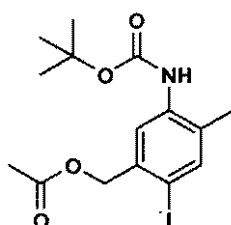


20 Alcohol 5-amino-2-yodo-4-metobencílico. A una solución enfriada con hielo de alcohol 3-amino-4-metilbencílico (10,0 g, 72,9 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió gota a gota monoclóruo de yodo en diclorometano 1 M (80,0 ml, 80,0 mmol) durante 30 minutos. El baño de hielo se eliminó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con diclorometano (250 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con diclorometano. Los sólidos se repartieron entre acetato de etilo e hidróxido sódico acuoso 1 N. Las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Los extractos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido con un rendimiento del 81 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 264.

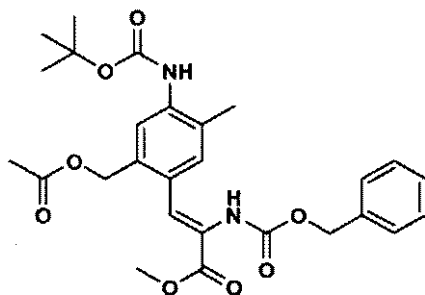


**Intermedio 73**

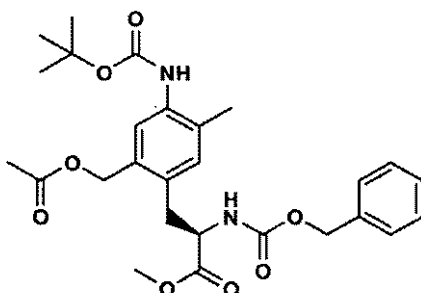
5-(Hidrometil)-4-yodo-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo. Se disolvió alcohol 5-mino-2-yodo-4-metibencílico (4,60 g, 17,5 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,30 g, 24,3 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a 60 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM m/e (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O+H)<sup>+</sup> = 290.

**Intermedio 74**

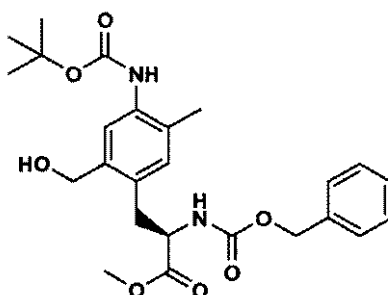
Acetato de 5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-yodo-4-metilbencilo. Se disolvió de 5-(hidroximetil)-4-yodo-2-metilfenil-carbamato de *tert*-butilo (4,32 g, 11,9 mmol) en diclorometano (60 ml). Se añadió anhídrido acético (2,6 ml, 27,6 mmol) a la mezcla seguido de acetato potásico (2,0 g, 20,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se calentó a 50 °C y mantuvo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con acetato de etilo al 10 %-hexanos (100 ml). El material se concentró al vacío. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

**Intermedio 75**

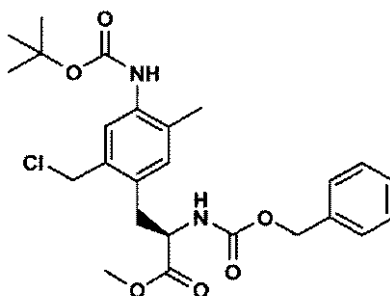
Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-acrílico El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilfenil)-2-benciloxycarbonilamino-acrílico. El material se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 65 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 513.

**Intermedio 76**

5 Éster metílico del ácido 3-(2-acetoximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación de éster dietílico del ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbencil)-succínico. El material se obtuvo en forma de un aceite transparente e incoloro con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 513.

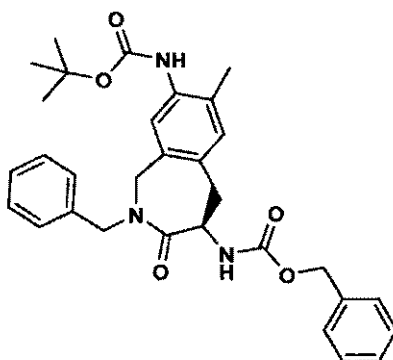
**Intermedio 77**

10 Éster metílico del ácido 3-(2-hidroximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxicarbonilamino-3-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metilfenil)-propiónico. El material se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 %.

**Intermedio 78**

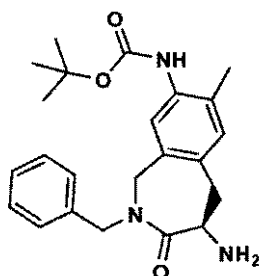
15 Éster metílico del ácido 3-(2-clorometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico. Se disolvió éster metílico del ácido 3-(2-hidroximetil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico (510 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió trietilamina (250  $\mu$ l, 1,8 mmol) a la mezcla seguido de cloruro de metanosulfonilo (100  $\mu$ l, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y después se lavó una vez con agua, dos veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 91 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 491.

## Intermedio 79



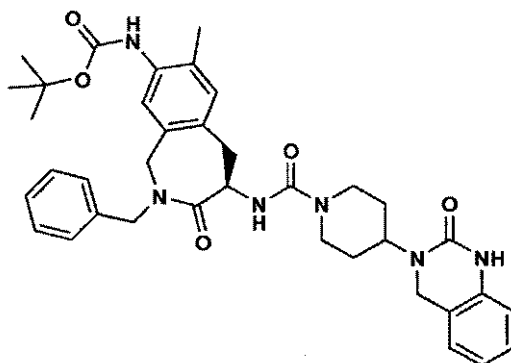
8-*tert*-Butoxicarbonilamido-2-bencil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-4-il-carbamato de (R)-bencilo. Se disolvió éster metílico del ácido 3-(2-clorometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilfenil)-2-(R)-benciloxycarbonilamino-propiónico (335 mg, 0,72 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió carbonato potásico (220 mg, 1,6 mmol) a la mezcla seguido de bencilamina (150  $\mu$ l, 1,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (15 ml). Se añadió ácido acético (100  $\mu$ l) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente e incoloro con un rendimiento del 81 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 530.

## Intermedio 80



4-Amino-2-bencil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e]acepin-8-il-carbamato de (R)-*tert*-butilo. Se disolvió 8-*tert*-butoxicarbonilamido-2-bencil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-4-il-carbamato de (R)-bencilo (305 mg, 0,58 mmol) en metanol. Se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono a la mezcla. La reacción se puso sobre un aparato Parr en una atmósfera de gas hidrógeno de 0,34 MPa (50 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se retiró del aparato. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente e incoloro con un rendimiento del 97 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 396.

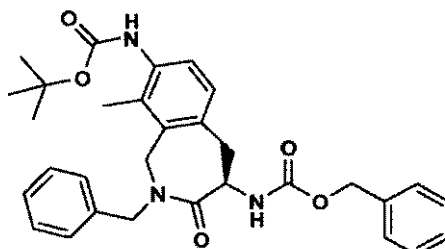
## Intermedio 81



2-Bencil-7-metil-3-oxo-4-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxamido)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-8-il-carbamato de (R)-*tert*-butilo. Se disolvió 4-amino-2-bencil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-8-il-carbamato de (R)-*tert*-butilo (155 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió bicarbonato sódico acuoso (10 ml) a la mezcla. Una solución de fosgeno al 20 % en tolueno (230  $\mu$ l, 0,43 mmol) se

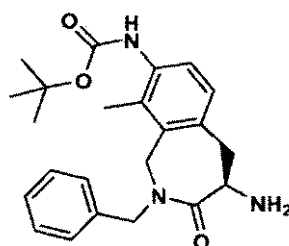
añadió a la mezcla con agitación vigorosa. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió acetato de 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)piperidina (140 mg, 0,48 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fases de reacción se repartieron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 94 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 653.

### Intermedio 82



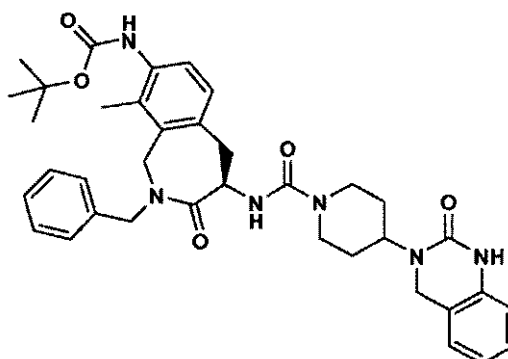
8-*tert*-Butoxicarbonilamido-2-bencil-9-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-4-il-carbamato de (R)-bencilo. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 3-(2-clorometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico de manera análoga a la preparación de 8-*tert*-butoxicarbonilamido-2-bencil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-4-il-carbamato de (R)-bencilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 530.

### Intermedio 83



4-Amino-2-bencil-9-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-8-il-carbamato de (R)-*tert*-butilo. Se hizo reaccionar 8-*tert*-butoxicarbonilamido-2-bencil-9-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-4-il-carbamato de (R)-bencilo de manera análoga a la preparación de 4-amino-2-bencil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-8-il-carbamato de (R)-*tert*-butilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente e incoloro con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 340.

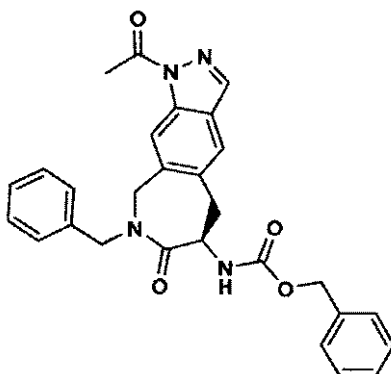
### Intermedio 84



2-Benzol-9-metil-3-oxo-4-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxamido)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-8-carbamato de (R)-*tert*-butilo. Se hizo reaccionar 4-amino-2-bencil-9-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-8-il-carbamato (R)-*tert*-butilo de manera análoga a la preparación de 2-bencil-7-metil-3-oxo-4-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxamido)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]acepin-8-il-carbamato de (R)-*tert*-butilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 94 %.

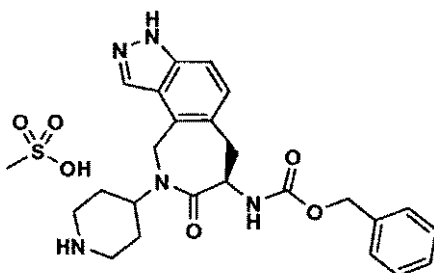
25

## Intermedio 85

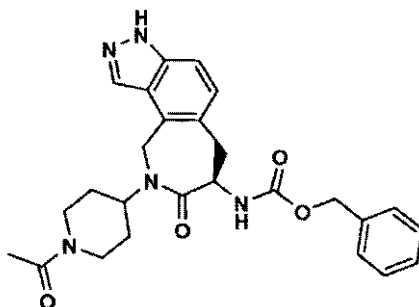


1-Acetil-8-bencil-7-oxo-1,5,6,7,8,9-hexahidroacepino[4,3-f]indazol-6-ilcarbamato de (R)-bencilo. Se disolvió éster metílico del ácido 3-(2-clorometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilfenil)-2-(R)-benciloxicarbonilamino-propiónico (160 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (3 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se concentró para dar un aceite de color amarillo. El residuo se disolvió en cloroformo (3 ml). Se añadió ácido acético (100  $\mu$ l) a la mezcla seguido de nitrito de isoamilo (50  $\mu$ l, 0,37 mmol) y después acetato potásico (65 mg, 0,66 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó una vez con agua y dos veces con bicarbonato sódico acuoso. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3 ml). Se añadió bencilamina (100  $\mu$ l, 0,92 mmol) a la mezcla seguido de carbonato potásico (50 mg, 0,36 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con tolueno (3 ml) y ácido acético (100  $\mu$ l). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió anhídrido acético (1 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo-hexanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 27 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 483.

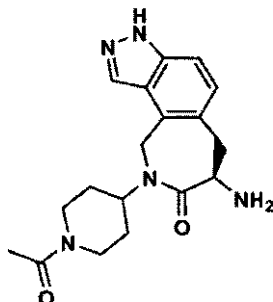
## Intermedio 86



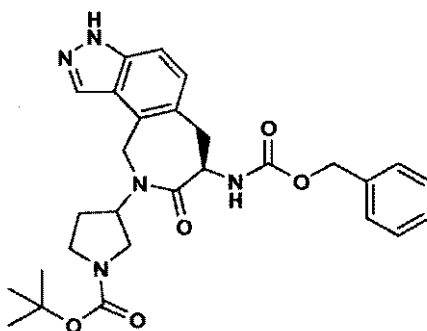
Metanosulfonato de 8-oxo-9-(piperidin-4-il)-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-bencilo. Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(7-(R)-benciloxicarbonilamino-8-oxo-6,7,8,10-tetrahidro-3H-2,3,9-triazaciclohepta[e]inden-9-il)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió anisol (100  $\mu$ l, 0,92 mmol) a la mezcla seguido de ácido metanosulfónico (200  $\mu$ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con éter dietílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron por decantación. El residuo se secó al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color oscuro con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 434.

**Intermedio 87**

9-(1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-il)carbamato de (R)-bencilo. Se disolvió metanosulfonato de 8-oxo-9-(piperidin-4-il)-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-bencilo (100 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de diclorometano (4 ml) y trietilamina (500  $\mu$ l, 3,6 mmol). Se añadió anhídrido acético (500  $\mu$ l, 5,3 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente 1 vez en agua, 2 veces con ácido clorhídrico 1 N, 2 veces con hidróxido sódico 1 N y 1 vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con metanol (3 ml). Se añadió carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N (6 ml). El metanol se retiró de la mezcla al vacío. La mezcla acuosa restante se hizo básica con bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 43 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 476.

**Intermedio 88**

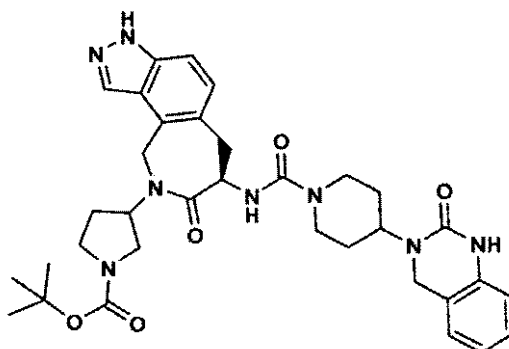
15 Metanosulfonato de (R)-9-(1-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-amino-6,7,9,10-tetrahidroacepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Se disolvió 9-(1-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-il)carbamato de (R)-bencilo (38 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió anisól (30  $\mu$ l, 0,27 mmol) a la mezcla seguido de ácido metanosulfónico (250  $\mu$ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico. La mezcla se saturó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron por decantación. El residuo restante se secó al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color oscuro con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 342.

**Intermedio 89**

3-((R)-7-(Benciloxycarbonil)-8-oxo-7,8-dihidroacepino[3,4-e]indazol-9(3H,6H,10H)-il)pirroliden-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se hicieron reaccionar clorhidrato de éster metílico del ácido 2-(R)-benciloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-

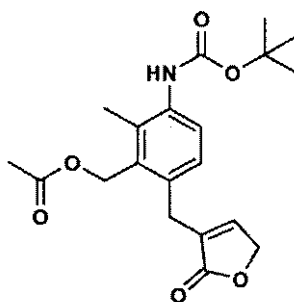
indazol-5-il)-propiónico (150 mg, 0,31 mmol) y R,S-3-amino-1-N-Boc-pirrolidina (90  $\mu$ l, 0,48 mmol) de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]in-den-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo sin purificación en forma de una espuma de color oscuro con un rendimiento del 96 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 342.

### Intermedio 90



5 3-((R)-8-Oxo-7-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxamido)-7,8-dihidroacepino[3,4-e]indazol-9(3H,6H,10H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se disolvió 3-((R)-7-(benciloxycarbonil)-8-oxo-7,8-dihidroacepino[3,4-e]indazol-9(3H,6H,10H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en metanol (10 ml). Se añadió ácido acético (300  $\mu$ l) a la mezcla, seguido de paladio al 10 % sobre carbono. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,21 MPa (30 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió trietilamina (500  $\mu$ l, 3,6 mmol) a la mezcla, seguido de carbonato de N,N'-disuccinimidilo (90 mg, 0,35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de 3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (80 mg, 0,27 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se concentró. La purificación por HPLC preparativa C 18 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 24 %. EM m/e (M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> = 543.

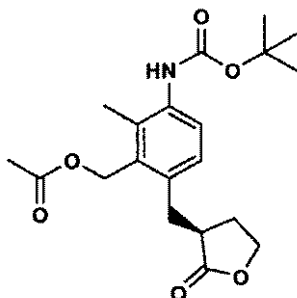
### Intermedio 91



20 Acetato de 3-(*tert*-butoxycarbonil)-2-metil-6-((2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)metil)bencilo. Se disolvió éster del ácido acético 3-*tert*-butoxycarbonilamino-6-yodo-2-metilbencilo (575 mg, 1,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). Se añadió  $\alpha$ -metilen-il-butirolactona (190  $\mu$ l, 2,2 mmol) a la mezcla seguido de acetato potásico (420 mg, 4,3 mmol) y después acetato de paladio (II) (16 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 26 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 54 %.

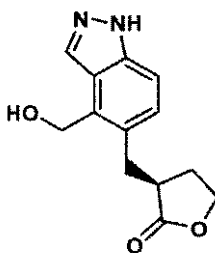
25 EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 374.

## Intermedio 92



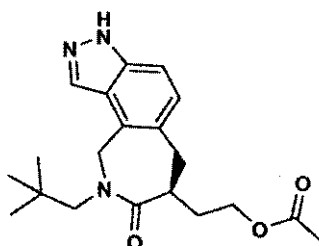
5 Acetato de (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-6-((2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)metil)encilo. Se disolvió acetato de 3-  
(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-6-((2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)metil)encilo (280 mg, 0,75 mmol) en una mezcla de  
acetato de etilo (10 ml) y metanol (10 ml). Se añadió una cantidad catalítica de tetrafluoroborato de (-)-1,2-  
bis((2R,5R)-dietilfosfolano)encilo(ciclooctadieno)rodio (I) a la mezcla. El recipiente de reacción se puso en un  
aparato Parr y se cargó con 0,34 MPa (50 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente  
durante 16 horas. Se añadió una nueva porción de tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-  
dietilfosfolano)encilo(ciclooctadieno)rodio (I) a la mezcla. El recipiente de reacción se cargó con 0,34 MPa (50psi)  
de gas hidrógeno. La reacción agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró  
al vacío. El residuo se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 80 %-  
hexanos. El filtrado se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente e  
incolore con un rendimiento del 69 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 376.

## Intermedio 93



15 (S)-3-((4-(Hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)-dihidrofuran-2(3H)-ona. Se disolvió acetato de (S)-3-(*tert*-  
butoxicarbonil)-2 metil-6-((2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)metil)encilo (190 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (4 ml). Se  
añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La  
mezcla se diluyó con diclorometano y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (5 ml). Se  
añadió ácido acético (250  $\mu$ l) a la mezcla seguido de isoamilo (80  $\mu$ l, 0,60 mmol). La reacción se agitó a  
temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió acetato potásico (400 mg, 4,1 mmol) a la mezcla. La reacción  
se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó  
sucesivamente 1 vez con agua y 2 veces con bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se secó (sulfato de  
magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió carbonato potásico  
(120 mg, 0,87 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se  
interrumpió con ácido clorhídrico 1 N. El metanol se retiró de la mezcla al vacío. La mezcla acuosa restante se  
extrajo 2 veces con éter dietílico, se hizo básica con bicarbonato sódico y después se extrajo 2 veces con éter  
dietílico. Los extractos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El  
compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 73 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> =  
247.

## Intermedio 94

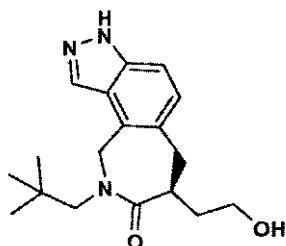


30 Acetato de (S)-2-(9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-il)etilo. Se disolvió (S)-3-((4-



(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)-dihidrofuran-2(3H)-ona (70 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (1,5 ml). Se añadió cloruro de tionilo (500  $\mu$ l) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se trató con diclorometano y se reconcentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3 ml). Se añadió carbonato potásico (150 mg, 1,1 mmol) a la mezcla seguido de neopentilamina (100  $\mu$ l, 0,85 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (5 ml). Se añadió ácido acético (200  $\mu$ l) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 5,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 19 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 356.

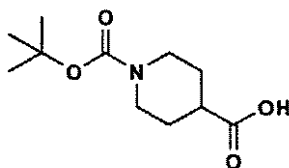
### Intermedio 95



10 Intermedio 95

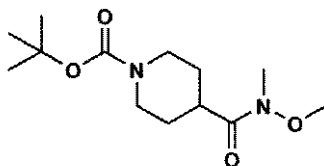
(S)-7-(2-Hidroxietil)-9-neopentil-6,7,9,10-tetrahydroacepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Se disolvió acetato de (S)-2-(9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidroacepino[3,4-e]indazol-7-il)etilo (18 mg, 0,05 mmol) en metanol (1 ml). Se añadió carbonato potásico (20 mg, 0,14 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió resina de intercambio iónico Amberlite IRC-50 a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un residuo de color amarillo con un rendimiento del 94 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 316.

### Intermedio 96



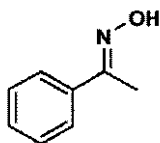
20 Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico. Se suspendió ácido isonipecótico (1,05 g, 8,1 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) e hidróxido sódico 1 N (20 ml). Se añadió bicarbonato de di-*tert*-butilo a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo 2 veces acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y después se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 228,0.

### Intermedio 97

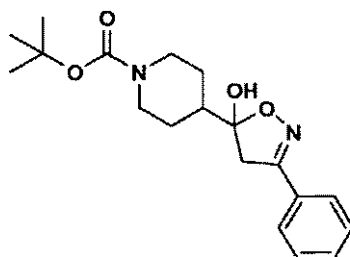


25 4-(Metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se combinaron y disolvieron 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (640 mg, 2,8 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,0 g, 3,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (450 mg, 4,6 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico y después se lavó 3 veces con agua y 1 vez con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente e incoloro con un rendimiento del 70 %. EM m/e (M- C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup> = 217,1.

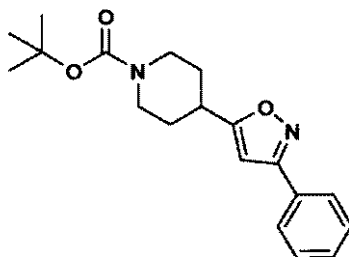
30

**Intermedio 98**

5 Acetofenona oxima. Se disolvió acetofenona (5,0 ml, 43 mmol) en metanol (50 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,1 g, 88 mmol) a la mezcla seguido de hidróxido sódico 10 N (10 ml, 100 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió hidróxido sódico 10 N (5 ml, 50 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con agua. La mezcla se extrajo 2 veces con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron 1 vez con agua y 1 vez con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 136,0.

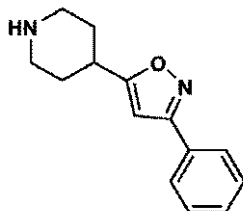
**Intermedio 99**

10 4-(5-hidroxi-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se disolvió acetofenona oxima (180 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota butil-litio 2,0 M en pentanos (1,35 ml, 2,7 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (360 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite transparente e incoloro con un rendimiento del 71 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 345,1.

**Intermedio 100**

20 4-(3-Fenilisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se disolvió 4-(5-hidroxi-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 0,92 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió una solución de carbonato sódico (200 mg, 1,9 mmol) en agua (10 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. El metanol se retiró de la mezcla de reacción al vacío. La mezcla acuosa restante se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 86 %. (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup> = 273,1.

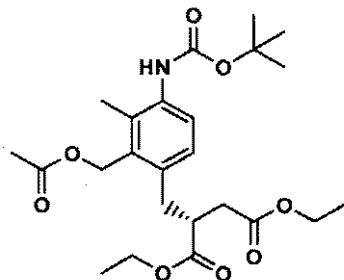
25

**Intermedio 101**

4-(3-Fenilisoxazol-5-il)piperidina. Se diluyó 4-(3-fenilisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (225 mg, 0,78 mmol) en diclorometano (3 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y después se concentró al vacío. El residuo se trató con bicarbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron 1 vez con agua y 1 vez con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 229,1.

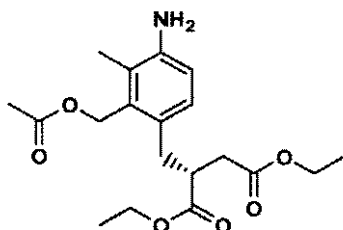
5

10

**Intermedio 102**

Éster dietílico del ácido 2-(R)-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencil)-succínico. Se hidrogenó éster dietílico del ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencilideno)-succínico (700 mg, 1,5 mmol) de manera análoga a la preparación de éster dietílico del ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencil)-succínico usando trifluorometano sulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-dietilfosfolano)benzeno (ciclooctadieno)rodio (I) como catalizador. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color claro con un rendimiento del 75 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 464,0.

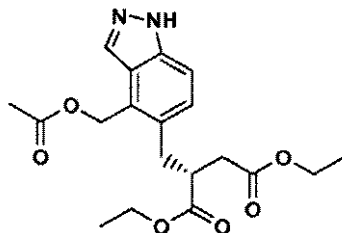
15

**Intermedio 103**

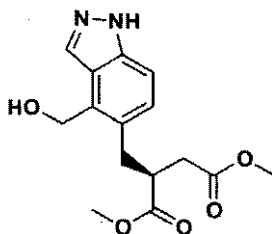
Éster dietílico del ácido 2-(R)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilbencil)-succínico. Se añadió éster dietílico del ácido trifluoroacético (2,5 ml) a una solución de 2-(R)-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbencil)-succínico (525 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> = 306,1.

20

25

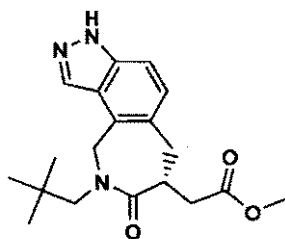
**Intermedio 104**

5 Éster dietílico del ácido 2-(R)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (170  $\mu$ l, 1,3 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo agua) de éster dietílico del ácido 2-(R)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metilbencil)-succínico en ácido acético al 5 %-cloroformo (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 377,1.

**Intermedio 105**

10 Éster dimetílico del ácido 2-(R)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se añadió carbonato potásico (380 mg, 2,7 mmol) a una solución de éster dietílico del ácido 2-(R)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (420 mg, 1,1 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N. El metanol se retiró de la mezcla al vacío. La mezcla restante se hizo básica con bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 92 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 307,1.

15

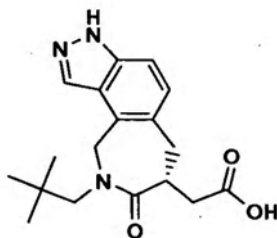
**Intermedio 106**

20 Éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se añadió cloruro de tionilo (2 ml) a una solución de éster dimetílico del ácido 2-(R)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (280 mg, 0,91 mmol) en diclorometano (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo (5 ml). Se añadió carbonato potásico (300 mg, 2,2 mmol) a la mezcla seguido de neopentilamina (250  $\mu$ l, 2,1 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió neopentilamina (150  $\mu$ l, 1,3 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (5 ml). Se añadió ácido acético (300  $\mu$ l) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso (2 x), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 29 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 342,1.

25

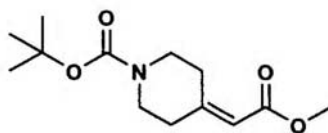
30

## Intermedio 107



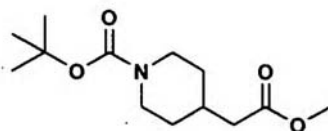
5 Ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (31 mg, 0,74 mmol) a una solución de éster metílico del ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (90 mg, 0,26 mmol) en metanol (2,5 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1,5 horas. Los disolventes orgánicos se retiraron de la mezcla al vacío. El extracto acuoso restante se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (730 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y después se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color ámbar con un rendimiento del 88 %. EM m/e (M-H) = 328,1.

## Intermedio 108



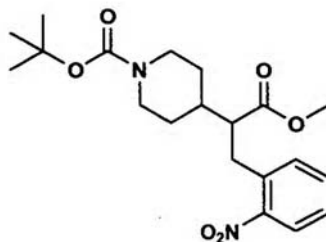
10 4-(2-Metoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se lavó hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (7,92 g, 198,02 mmol) con hexanos y después se suspendió en N,N-dimetilformamida (220,00 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota fosfonoacetato de trimetilo (29,0 ml, 189,82 mmol) a la reacción. La mezcla se mantuvo a 0 °C con agitación y se mantuvo durante 20 min. Una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona (30,41 g, 152,62 mmol) en 80 ml N,N-dimetilformamida se añadió a la mezcla gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico (650 ml). Mixture se lavó una vez con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo una vez con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron. La mezcla se lavó 4 veces con agua y la fase acuosa se descartó. La mezcla se lavó con salmuera y la fase acuosa se descartó. El material se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 92 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,68 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 4H), 2,90 (t, J = 5,49, 2H), 2,25 (t, J = 5,49, 2H), 1,44 (s, 9H).

## Intermedio 109



25 4-(2-Metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se disolvió 4-(2-metoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,71 g, 140 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (110 ml) y metanol (110 ml). Se añadió paladio 50 % húmedo al 10 % sobre carbono (3,3 g) a la mezcla. El recipiente de reacción se cargó con 0,38 MPa (55 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó en un aparato Parr a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío. El compuesto del título obtuvo en forma de un aceite incoloro transparente con un rendimiento del 97 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,04 (d, J = 10,25, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,68 (t, J = 12,44, 2H), 2,21 (d, J = 6,95, 2H), 1,98-1,77 (m, 1H), 1,64 (d, J = 13,54, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,25-0,99 (m, 2H).

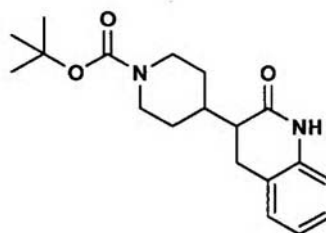
Intermedio 110



5 4-(1-Metoxi-3-(2-nitrofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se disolvieron 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución 0,5 M de bistrimetilsililamida potásica en tolueno (2,2 ml, 1,1 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una solución de bromuro de 2-nitrobencilo (240 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos. El baño de hielo seco se retiró y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 41 %. EM m/e (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup> = 337,3.

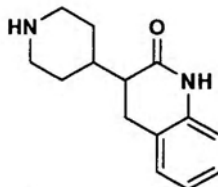
10

Intermedio 111



15 4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se disolvió 4-(1-metoxi-3-(2-nitrofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (660 mg, 1,7 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (15 ml) y metanol (15 ml). Se añadió ácido acético (250 µl, 4,4 mmol) a la mezcla. Una cantidad catalítica de paladio 50 % húmedo al 10 % sobre carbono se añadió a la mezcla. El recipiente de reacción se cargó con 0,1 MPa (15 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó en un aparato Parr a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio compuesto del título en forma de una espuma de color naranja con un rendimiento del 47 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 329,1.

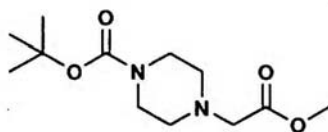
Intermedio 112



20 3-(Piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol. Se añadió resina de intercambio iónico Dowex 1x4-20 a la mezcla para crear una suspensión.

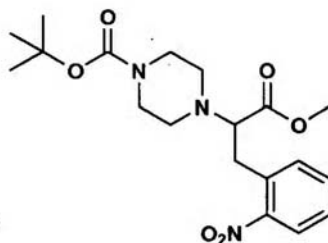
25 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La resina se retiró por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de espuma oscura con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 231,1.

Intermedio 113



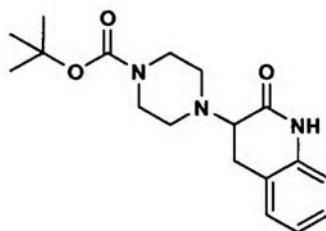
- 5 4-(2-Metoxi-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se añadió carbonato potásico (3,4 g, 25 mmol) a una mezcla de N-Boc-piperazina (3,0 g, 16 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Se añadió bromoacetato de metilo (1,5 ml, 16 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico (10 ml), se filtró y se concentró al vacío. La destilación bulbo a bulbo (165 °C a 700 mtorr) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente con un rendimiento del 60 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 259,4.

Intermedio 114



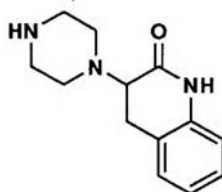
- 10 4-(1-Metoxi-3-(2-nitrofenil)-1-oxopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se hicieron reaccionar 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,9 mmol) y bromuro de 2-nitrobencilo (1,0 g, 4,6 mmol) de manera análoga a la preparación de 4-(1-metoxi-3-(2-nitrofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 51 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 394,4.

Intermedio 115



- 15 4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se hizo reaccionar 4-(1-metoxi-3-(2-nitrofenil)-1-oxopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (770 mg, 2,0 mmol) de manera análoga a la preparación de 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 332,3.

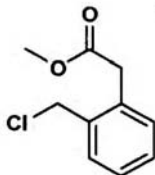
Intermedio 116



- 20 3-(Piperazin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. Se hizo reaccionar 4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (640 mg, 1,9 mmol) de manera análoga a la preparación de 3-(piperidin-4-il)-3,4-

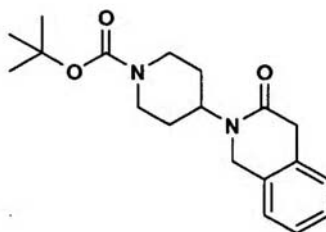
dihidroquinolin-2(1H)-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo brillante con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 232,4.

## Intermedio 117



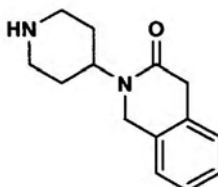
5 2-(2-(Clorometil)fenil)acetato de metilo. Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno se burbujeó a través de una  
solución de 3-isocromanona (1,2 g, 8,1 mmol) en metanol (30 ml) durante 3 minutos. La reacción se agitó a  
temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se diluyó con agua (70 ml). La mezcla se extrajo con  
diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). La mezcla se secó  
(sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título obtuvo en forma de un aceite incoloro  
10 transparente con un rendimiento del 90 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,40-7,26 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 3,80 (s,  
2H), 3,69 (s, 3H).

## Intermedio 118



15 4-(3-Oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió carbonato potásico (1,4 g, 10  
mmol) a una solución de 2-(2-(clorometil)fenil)acetato de metilo (940 mg, 4,7 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Se añadió  
4-amino-N-Boc-piperidina (1,13 g, 5,6 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla  
se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró sobre celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató  
con tolueno (29 ml). Se añadió ácido acético (1,5 ml) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas.  
La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó sucesivamente  
20 con bicarbonato sódico acuoso (2 x 30 ml), ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se  
secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto  
del título en forma de un aceite de color claro con un rendimiento del 40 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 331,2.

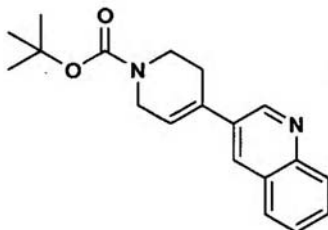
## Intermedio 119



25 2-(Piperidin-4-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona. Se hizo reaccionar 4-(3-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-  
il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (730 mg, 2,2 mmol) de manera análoga a la preparación de 3-(piperidin-4-il)-  
3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un  
rendimiento del 96 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 231,4.

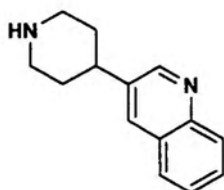


Intermedio 120



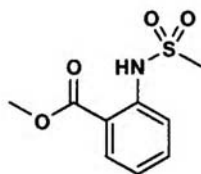
5 4-(Quinolin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. Se combinaron ácido 3-quinolinborónico (250 mg, 1,4 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 1,8 mmol) y se disolvieron en una mezcla de tolueno (10 ml) y etanol (1 ml). Se añadió una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico (1,5 ml, 3,0 mmol) a la mezcla seguido de cloruro de litio (180 mg, 4,2 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (75 mg, 0,07 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado en forma de un aceite ligeramente coloreado con un rendimiento del 76 %. EM m/e (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup> = 255,1.

Intermedio 121



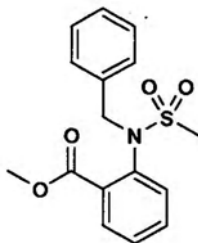
15 3-(Piperidin-4-il)quinolina. Se añadió una cantidad catalítica de paladio 50 % húmedo al 10 % sobre carbono a una mezcla de 4-(quinolin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,84 mmol) en metanol (10 ml). El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,07 MPa (10 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso (20 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 45 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 213,2.

Intermedio 122



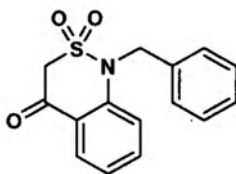
25 2-(Metilsulfonamido)benzoato de metilo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,4 ml, 44 mmol) a una solución de antranilato de metilo (5,0 ml, 39 mmol) en piridina (10 ml, 124 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en 50 ml alcohol isopropílico. Los sólidos se filtraron, se lavaron con alcohol isopropílico y se secaron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales de color rosa con un rendimiento del 75 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 228,0,

## Intermedio 123



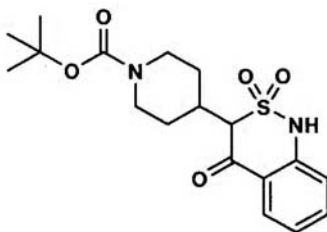
2-(N-Bencilmetan-2-ilsulfonamido)benzoato de metilo. Se lavó hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (650 mg, 16,3 mmol) con hexanos y después se suspendió en N,N-dimetilformamida (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota con agitación una solución de 2-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (3,1 g, 13,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a la mezcla. La reacción se mantuvo a 0 °C con agitación durante 15 minutos. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,9 ml, 15,9 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 76 %. EM m/e (M-CH<sub>4</sub>O+H)<sup>+</sup> = 288,1.

## Intermedio 124



1-Bencil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-4=ona. Se lavó hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (500 mg, 12,5 mmol) con hexanos y después se suspendió en N,N-dimetilformamida (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 2-(N-bencilmetan-2-ilsulfonamido)benzoato de metilo (3,25 g, 10,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a la mezcla. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N (40 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 40 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 85 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 286,1.

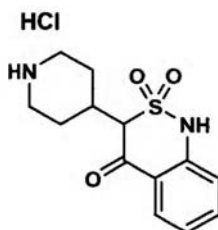
## Intermedio 125



Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2,2,4-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,1-benzotiazin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Se disolvió 1-bencil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-4=ona (1,51 g, 5,26 mmol) en piridina (50 ml). Se añadió N-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidinona (1,24 g, 6,33 mmol) a la mezcla seguido de piperidina (110 µl, 1,11 mmol). Se añadieron tamices moleculares a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. El componente principal se aisló y las fracciones se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (50 ml). Se añadió una cantidad catalítica de paladio 50 % húmedo al 10 % sobre carbono a la mezcla. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,38 MPa (55 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite. Se añadió catalizador recién preparado al filtrado. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,38 MPa (55 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró

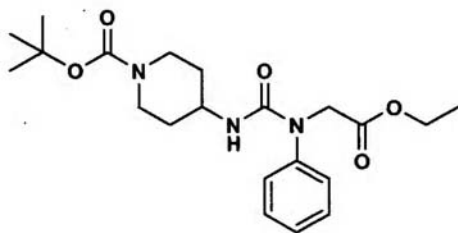
5 sobre celite. Se añadió un tercer lite de catalizador recién preparado a la mezcla. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,38 MPa (55 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 24 %. EM m/e (M-H)<sup>+</sup> = 379,1.

## Intermedio 126



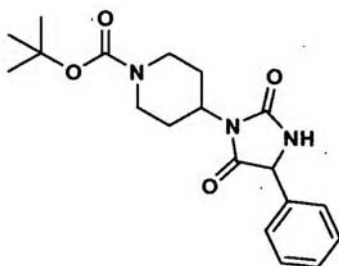
10 Clorhidrato de 2,2-dioxo-3-piperidin-4-il-1-2,3-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-4-ona. Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido 4-(2,2,4-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,1-benzotiazin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (175 mg, 0,46 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3,0 ml, 12,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color rosa con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 281,1.

## Intermedio 127



15 4-(3-(2-Etoxi-2-oxoetil)-3-fenilureido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se disolvió 4-amino-1-N-Boc-piperidina (760 mg, 3,79 mmol) en una mezcla de diclorometano (40 ml) y bicarbonato sódico acuoso (30 ml). Se añadió una solución al 20 % de fosgeno en tolueno (10 ml, 18,9 mmol) a la mezcla con agitación vigorosa. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 40 minutos. La fase de reacción se repartieron. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml). Se añadió éster etílico de N-fenilglicina a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 63 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,47-7,26 (m, 5H), 4,30 (s, 1H), 4,16 (c, J = 7,32, 2H), 3,88 (d, J = 12,81, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,89-2,70 (m, 2H), 1,83 (dd, J<sub>1</sub> = 12,62, J<sub>2</sub> = 3,11, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,14, 3H), 1,19-1,03 (m, 2H).

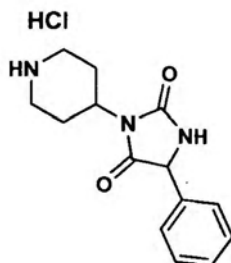
## Intermedio 128



25 4-(2,5-Dioxo-4 fenilimidazolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió trietilamina (200 μl, 1,43 mmol) a una solución de 4-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fenilureido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,22 mmol) en etanol (1,8 ml). La reacción se mantuvo a 60 °C con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró

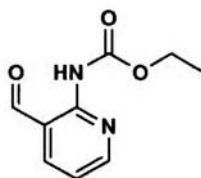
al vacío. El residuo se trató con diclorometano (20 ml) y después se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 81 %. EM m/e (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup> = 304,2.

## Intermedio 129



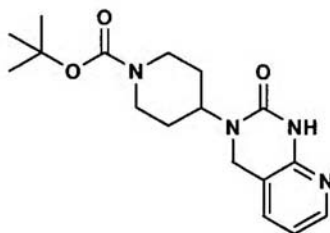
- 5 Clorhidrato de 5-fenil-3-(piperidin-4-il)imidazolidin-2,4-diona. Se disolvió 4-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fenilureido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,17 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 260,2.

## Intermedio 130



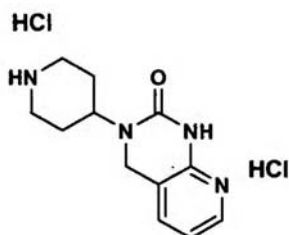
- 10 3-Formilpiridin-2-ilcarbamato de etilo. Se añadió pirocarbonato de dietilo (570  $\mu$ l, 3,9 mmol) a una solución de 2-aminopiridin-3-carboxaldehído (400 mg, 3,3 mmol) en benceno (20 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 4 horas. Se añadió pirocarbonato de dietilo (1 ml, 6,8 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió pirocarbonato de dietilo (1 ml, 6,8 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío.
- 15 La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 58 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 195,1.

## Intermedio 131



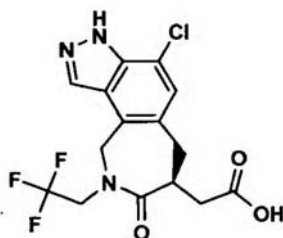
- 20 4-(2-oxo-1,2-Dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se añadió 4-amino-1-N-Boc-piperidina (290 mg, 1,4 mmol) a una solución de 3-formilpiridin-2-ilcarbamato de etilo (240 mg, 1,2 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro sódico (62 mg, 1,6 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió tolueno (20 ml) a la mezcla seguido de ácido acético (1,0 ml). La mezcla se calentó a 110 °C. Se expulsó el metanol de la mezcla de reacción y se recogió en un purgador Dean-Stark. La mezcla se mantuvo a 110 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo durante 16 horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 44 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 311,2.
- 25

## Intermedio 132



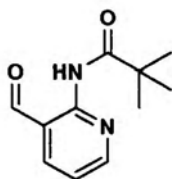
5 Diclorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Una suspensión de 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,66 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se concentró al vacío. Le cristalización en etanol y acetato de etilo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 62 %. (M+H)<sup>+</sup> = 233,2.

## Intermedio 133



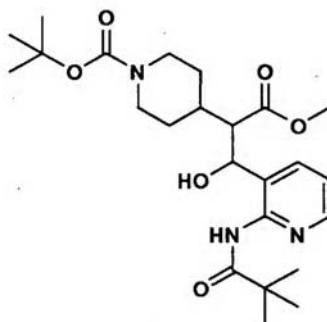
10 Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hicieron reaccionar éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (530 mg, 1,48 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (1 ml, 12,5 mmol) siguiendo el esquema de reacción y procedimientos análogos a los de la preparación de ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 20 %. EM m/e (M-H) = 374,0.

## Intermedio 134



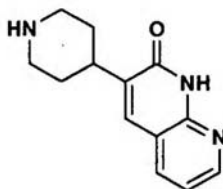
15 N-(3-Formilpiridin-2-il)pivalamida. Se añadió trietilamina (7,6 ml, 54 mmol) a una solución de 2-aminopiridin-3-carboxaldehído (4,45 g, 36 mmol) en diclorometano (70 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (5,3 ml, 43 mmol) en diclorometano (30 ml) a la mezcla. La reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 63 horas. La mezcla se lavó sucesivamente con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La  
20 cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 90 %. (M+H)<sup>+</sup> = 207,1.

Intermedio 135



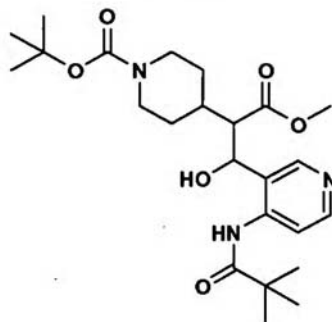
5 4-(1-Hidroxi-3-metoxi-3-oxo-1-(2-pivalamidopiridin-3-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de diisopropilamina (6,0 ml, 43 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexanos (17,0 ml, 43 mmol) a la mezcla. La mezcla se mantuvo a -78 °C con agitación durante 20 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,3 g, 36 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) a la mezcla. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1,5 horas. En un matraz separado, se lavó hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (1,57 g, 39 mmol) en hexanos y después se suspendió en tetrahidrofurano (70 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de N-(3-formilpiridin-2-il)pivalamida (6,74 g, 33 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a la mezcla. La reacción se mantuvo a 0 °C con agitación durante 2 horas. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota a la solución que contenía el butil-litio. La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C con agitación durante 2 horas. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 93 %. (M+H)<sup>+</sup> = 464,2.

Intermedio 136



20 Diclorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (25 ml, 305 mmol) con agitación a una mezcla de 4-(1-hidroxi-3-metoxi-3-oxo-1-(2-pivalamidopiridin-3-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,0 g, 30,2 mmol) y agua (75 ml). La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 25 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 33 %. (M+H)<sup>+</sup> = 230,2.

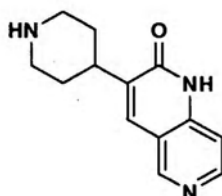
Intermedio 137



25 4-(1-Hidroxi-3-metoxi-3-oxo-1-(4-pivalamidopiridin-3-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se hicieron reaccionar 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,33 g, 5,2 mmol) y N-(3-formil-4-piridinil-2,2-

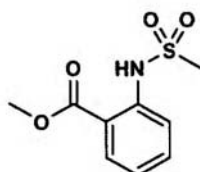
dimetilpropanamida (1,0 g, 4,7 mmol) de manera análoga a la preparación de 4-(1-hidroxi-3- metoxi-3-oxo-1-(2-pivalamidopiridin-3-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 54 %.  $(M+H)^+ = 464,2$ .

Intermedio 138



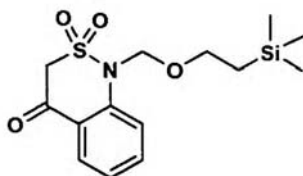
- 5 3-(Piperidin-4-il)-1,6-naftirisdin-2(1H)-ona. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (8,0 ml, 97 mmol) se añadió con agitación a una mezcla de 4-(1-hidroxi-3-metoxi-3-oxo-1-(4-pivalamidopiridin-3-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,6 mmol) y agua (24 ml). La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 14 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con acetonitrilo (70 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77 %.  $(M+H)^+ = 230,1$ .

Intermedio 139



- 15 2-(Metilsulfonamido)benzoato de metilo. Se disolvió antranilato de metilo (11,73 g, 77,6 mmol) en piridina (25 ml, 309 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (6,60 ml, 85,3 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. El material se lavó dos veces con agua y tres veces con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y después se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico al 50 % en hexanos. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico al 50 %-hexanos, se lavaron con hexanos y después se secaron a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 88 %. EM m/e  $(M-H) = 227,9$ .

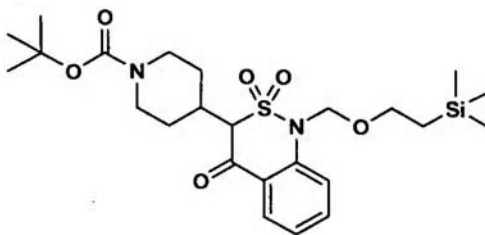
Intermedio 140



- 20 2,2-Dioxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,3-dihidro-1H-2λ<sup>6</sup>-2,1-benzotiazin-4-ona. En un matraz de fondo redondo seco en una atmósfera de protección de nitrógeno, se añadió hidruro sódico 60 % en aceite mineral (1,05 g, 26 mmol) se lavó con hexanos y después se suspendió en N,N-dimetilformamida (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 2-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (5,0 g, 22 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida a la mezcla. La reacción se mantuvo a 0 °C con agitación durante 25 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo a la mezcla. La reacción se agitó durante 2 horas, calentando lentamente a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo. El material se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (1,02 g, 26 mmol) que se había lavado con hexanos, se suspendió en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se enfrió a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche con agitación. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 N. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el

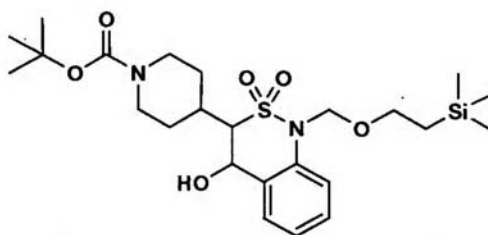
compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 72 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 326,0.

## Intermedio 141



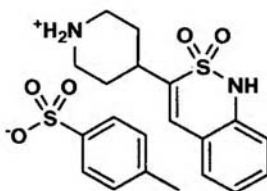
Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2,2,4-trioxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2λ<sup>6</sup>-2,1-benzotiazin-3-il]piperidin-1-carboxílico. Se disolvió N-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidinona (2,44 g, 12 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se añadió piperidina (1,2 ml, 12 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo en agitación durante 1,25 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2,2-dioxo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2,3-dihidro-1H-2λ<sup>6</sup>-2,1-benzotiazin-4-ona (2,0 g, 6,1 mmol) en piridina (5,0 ml, 62 mmol) a la mezcla. La reacción se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente con agitación. El material se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Material se lavó sucesivamente con tres porciones de ácido clorhídrico 1 N y una porción de agua. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos). El pico principal se aisló y las fracciones se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (40 ml). Una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono se añadió a la solución. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,41 MPa (60 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró sobre celite. Se añadió catalizador recién preparado al filtrado. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,41 MPa (60 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se filtró sobre celite y el filtrado se concentró a sequedad. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos). El pico principal se aisló y las fracciones se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (40 ml). Se añadió catalizador recién preparado a la mezcla. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,41 MPa (60 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 43 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 509,1.

## Intermedio 142



Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-hidroxi-2,2-dioxo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2λ<sup>6</sup>-2,1-benzotiazin-3-il]piperidin-1-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 85 %. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

## Intermedio 143

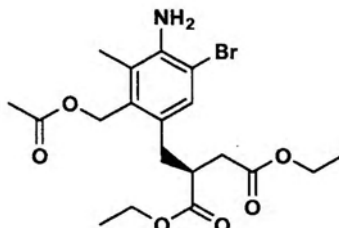


para-Toluenosulfonato de 2,2-dióxido de 3-piperidin-4-il-1H-2,1-benzotiazina. Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-[2,2,4-trioxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2λ<sup>6</sup>-2,1-benzotiazin-3-il]piperidin-1-carboxílico (865 mg, 1,7 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (100 mg, 2,6 mmol) a la



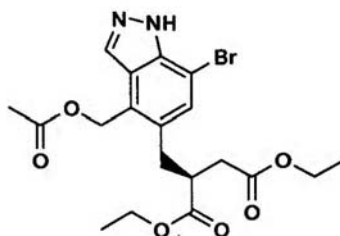
mezcla en tres porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se trató con ácido clorhídrico 1 N. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en benceno (20 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (475 mg, 2,5 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración. El sólido pegajoso se trató con alcohol isopropílico caliente (10 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con alcohol isopropílico y después se secaron a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 65 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 265,2.

Intermedio 144



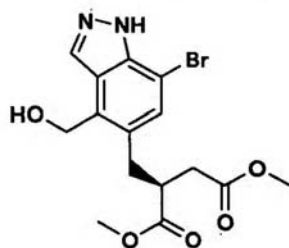
Éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-succínico. Se disolvió éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-bencil)-succínico (7,6 g, 21 mmol) en ácido acético (100 ml). Se añadió acetato sódico (4,2 g, 51 mmol) a la solución. El recipiente de reacción se puso en un baño de agua fría para controlar la exotermia de la reacción. Se añadió bromo (1,1 ml, 22 mmol) a la mezcla en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se vertió en una solución acuosa 1 N de tiosulfato sódico (400 ml). El material se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 77 % en forma de un aceite de color ámbar. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 440,0, 442,0.

Intermedio 145



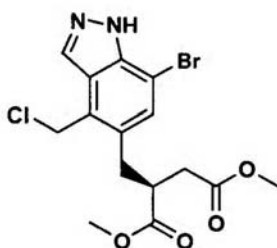
Éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (2,3 ml, 17 mmol) a una solución enfriada con hielo de éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-bromo-3-metilbencil)-succínico (7,14 g, 16 mmol) en ácido acético al 5 % en tolueno (280 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Se añadió acetato potásico (4,00 g, 41 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 77 % en forma de un aceite de color ámbar. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 455,0, 457,0.

Intermedio 146



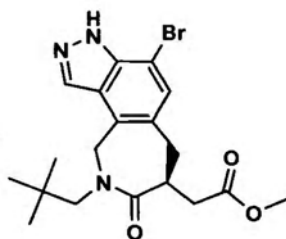
5 2-((7-Bromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se convirtió éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-succínico (2,78 g, 6,1 mmol) en el compuesto del título de manera análoga a la preparación de éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. El material se obtuvo en forma de un sólido de color ámbar con un rendimiento del 96 %. EM m/e (M-H) = 383,0, 385,0.

Intermedio 147



10 2-((7-Bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se disolvió 2-((7-bromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (2,25 g, 5,8 mmol) en cloruro de tionilo 2 M en diclorometano (42 ml, 84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 horas. La mezcla se concentró. El residuo se trató con tolueno y después se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color ámbar con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 404,9, 403,0, 406,9.

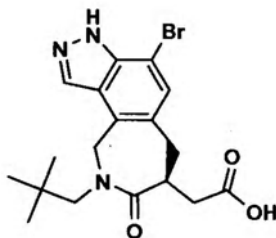
Intermedio 148



15 Éster metílico del ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se disolvió succinato de (S)-dimetil-((7-bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metilo (860 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Se añadió carbonato potásico (625 mg, 4,5 mmol) a la mezcla seguido de neopentilamina (800 µl, 6,78 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (50 ml) y ácido acético (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo en agitación durante 37 horas. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 75 %. EM m/e (M-H)<sup>+</sup> = 420,0, 422,0.

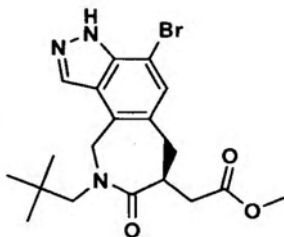
20

## Intermedio 149



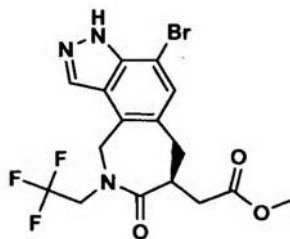
Ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7il]-acético. Se disolvió éster metílico del ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (160 mg, 0,38 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5,0 ml) y metanol (5,0 ml). Se añadió agua (5,0 ml) a la mezcla, seguido de hidróxido de litio monohidrato (41 mg, 0,98 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se mantuvo con agitación durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mezcla al vacío. El extracto acuoso restante se diluyó con agua y después se hizo neutro con 1 ml de ácido clorhídrico 1 N. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño con rendimiento cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0,77 (s, 9 H) 2,31 - 2,60 (m, 3 H) 2,91 (dd, J = 16,47, 8,42 Hz, 1H) 2,98-3,05 (m, 1H) 3,09 (d, J = 13,54 Hz, 1H) 3,47 (d, J = 13,91 Hz, 1H) 3,71-3,89 (m, 1H) 4,39 (d, J = 17,20 Hz, 1H) 5,30 (d, J = 17,20 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 8,00 (s, 1H).

## Intermedio 150



Éster metílico del ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-1,1]-acético. Se disolvió 2-((7-bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (860 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Se añadió carbonato potásico (625 mg, 4,5 mmol) a la mezcla seguido de neopentilamina (800 µl, 6,78 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (50 ml) y ácido acético (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 37 horas. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 75 %. EM m/e (M-H) = 420,0, 422,0.

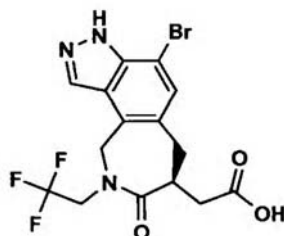
## Intermedio 151



Éster metílico del ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7il]acético. Se disolvió éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-clorometil-7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (325 mg, 0,81 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió carbonato potásico (310 mg, 2,2 mmol) a la mezcla con 2,2,2-trifluoroetilamina (1,2 ml, 15 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo con agitación durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró por

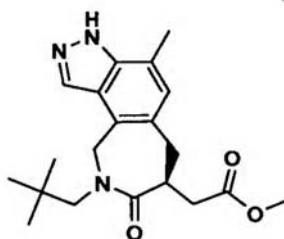
5 evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (10 ml) y ácido acético (600  $\mu$ l). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 22 horas. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo. El material se lavó sucesivamente con agua y bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un residuo de color ámbar con un rendimiento del 74 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 431,9, 433,9.

Intermedio 152



10 Ácido [4-bromo-3, 6, 7, 8, 9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (250 mg, 0,58 mmol) de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con rendimiento cuantitativo. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 417,9, 419,9.

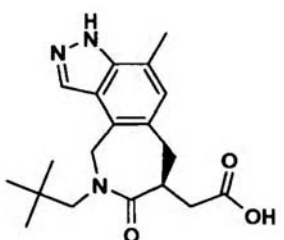
Intermedio 153



15 Éster metílico del ácido [4-metil-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Éster metílico del ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (110 mg, 0,26 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,0 mg, 0,01 mmol) a la mezcla seguido de tetrametilestaño (100  $\mu$ l, 0,72 mmol). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con gas nitrógeno y después se cerró herméticamente. La reacción se sometió a calentamiento por microondas a 175 °C durante 35 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. El material se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 83 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 358,2.

20

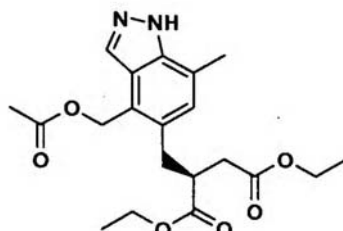
Intermedio 154



25 Ácido [4-metil-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se disolvió éster metílico del ácido [4-metil-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (70 mg, 196  $\mu$ mol) en tetrahidrofurano (2,0 ml). Se añadió metanol (2,0 ml) a la mezcla seguido de agua (2,0 ml) y después hidróxido de litio hidrato (20 mg, 477  $\mu$ mol). La reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes

orgánicos se eliminaron de la mezcla mediante evaporación rotatoria. El extracto acuoso restante se diluyó con agua y después se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (500  $\mu$ l). Le mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 342,2.

Intermedio 155

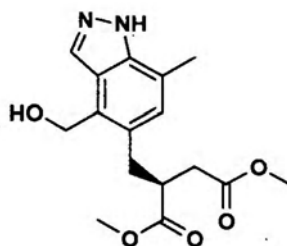


5

Éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Se hicieron reaccionar éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (350 mg, 0,77 mmol) y tetrametilestaño (150  $\mu$ l, 1,1 mmol) de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido [4-metil-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 68 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 389,1.

10

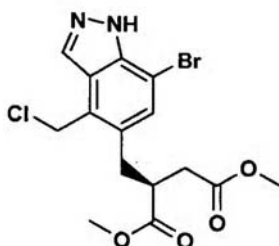
Intermedio 156



2-((7-Metil-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se convirtió éster dietílico del ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-metil-3-metil-bencil)-succínico (230 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título de manera análoga a la preparación de éster dimetílico del ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. El material se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 98 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 319,2.

15

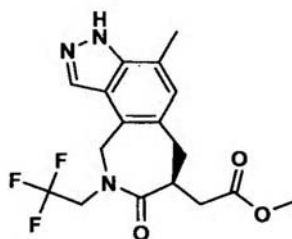
Intermedio 158



2-((7-Metil-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se disolvió 2-((7-metil-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (180 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (4,0 ml). Se añadió cloruro de tionilo 2 M en diclorometano (4,0 ml, 8,0 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró. El residuo se trató con tolueno y después se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en diclorometano y después se concentró a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color ámbar con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 339,1.

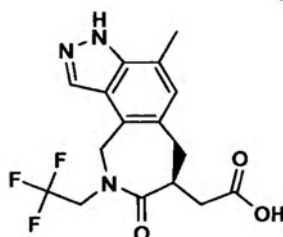
20

Intermedio 159



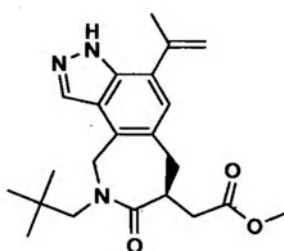
5 Éster metílico del ácido [4-metil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hicieron reaccionar éster dietílico del ácido 2-(S)-(4-clorometil-7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (190 mg, 0,56 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (45  $\mu$ l, 0,56 mmol) de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un residuo de color ámbar con un rendimiento del 76 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 370,1.

Intermedio 160



10 Ácido [4-metil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [4-metil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (250 mg, 0,58 mmol) de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 354,2.

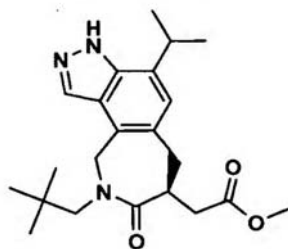
Intermedio 161



15 Éster metílico del ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropenil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Se disolvió éster metílico del ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (100 mg, 0,24 mmol) en 2-propanol (1,0 ml). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (60  $\mu$ l, 0,43 mmol) a la mezcla seguido de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (19 mg, 0,02 mmol) y 2-propeniltrifluoroborato potásico (41 mg, 0,28 mmol). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con gas nitrógeno y después se cerró herméticamente. La reacción se sometió a calentamiento por microondas a 150 °C durante 30 minutos. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color ámbar con un rendimiento del 73 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 384,4.

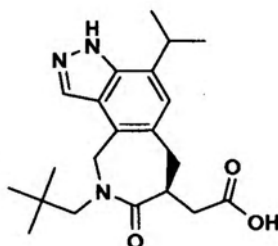
20

Intermedio 162



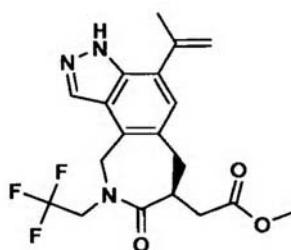
5 Éster metílico del ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. Éster metílico del ácido [(S)-9-(2,2-dimetilpropil)-4-isopropenil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (5,0 ml) y metanol (5,0 ml). Una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono se añadió a la mezcla. El recipiente de reacción se puso en un aparato Parr y se cargó con 0,35 MPa (50 psi) de gas hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de residuo de color pardo con un rendimiento del 90 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 386,3.

Intermedio 163



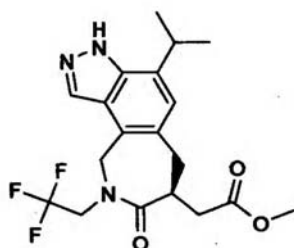
10 Ácido [(S)-9-(2,2-dimetil propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il] acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético (90 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 92 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 370,3.

Intermedio 164



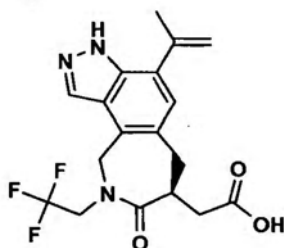
20 Éster metílico del ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (400 mg, 0,92 mmol) y 2-propeniltrifluoroborato potásico (165 mg, 1,1 mmol) de manera análoga a la preparación de [éster metílico del ácido (S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropenil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 71 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 394,1.

## Intermedio 165



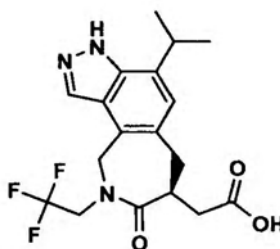
5 Éster metílico del ácido [4-isopropil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]ácido. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (150 mg, 0,38 mmol) de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 398,2.

## Intermedio 166



10 Ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (100 mg, 0,25 mmol) reaccionar de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 98 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 380,2.

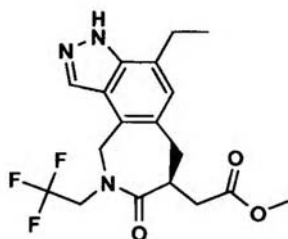
## Intermedio 167



15  
20 Ácido [4-isopropil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [4-isopropil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (105 mg, 0,26 mmol) de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 99 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 382,2.

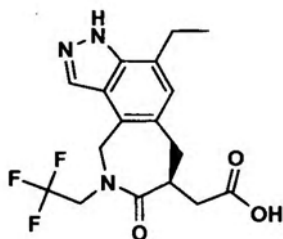


## Intermedio 168



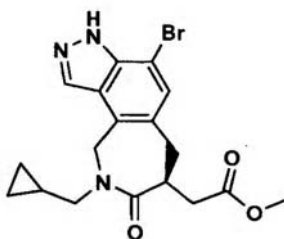
5 Éter metílico del ácido [4-etil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (150 mg, 0,35 mmol) y tetraetilestaño (200  $\mu$ l, 1,0 mmol) de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido [(S)-9-(2,2-dimetilpropil)-4-metil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro transparente con un rendimiento del 28 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 384,2.

## Intermedio 169



10 Ácido [4-etil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [4-etil-3,6,7,8,9,10-hexahidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (105 mg, 0,26 mmol) de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 368,3.

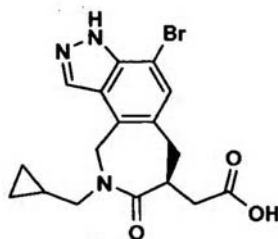
## Intermedio 170



15 Éster metílico del ácido ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il)-acético. Se disolvió 2-((7-bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (630 mg, 1,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió carbonato potásico (560 mg, 4,1 mmol) a la mezcla seguido de (aminometil)ciclopropano (700  $\mu$ l, 8,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (10 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 18 horas. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 64 %. EM m/e (M+H)<sup>+</sup> = 406,0, 408,0.

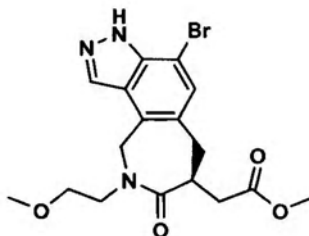
20

## Intermedio 171



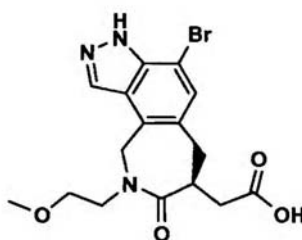
5 Ácido ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3, 9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il)-acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il)-acético (290 mg, 0,71 mmol) de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 96 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 390,0, 392,0.

## Intermedio 172



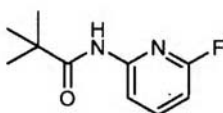
10 Éster metílico del ácido [(S)-4-bromo-9-(2-metoxi-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. Se hicieron reaccionar 2-((7-bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (400 mg, 0,99 mmol) y 2-metoxietilamina de manera análoga a la preparación de éster metílico del ácido ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il)-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 66 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 408,1, 410,0.

## Intermedio 173



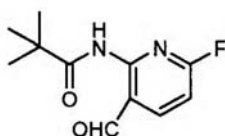
15 Ácido [(S)-4-bromo-9-(2-metoxi-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. Se hizo reaccionar éster metílico del ácido [(S)-4-bromo-9-(2-metoxi-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético (265 mg, 0,65 mmol) de manera análoga a la preparación de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetilpropil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 89 %. EM m/e (M-H)<sup>-</sup> = 394,1, 396,0.

## Intermedio 174



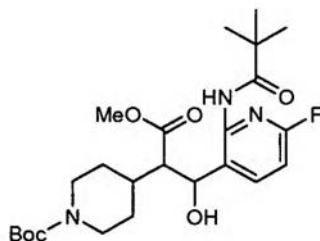
5 N-(6-Fluoropiridin-2-il)pivalamida. Se disolvió 6-fluoropiridin-2-amina (13,1 g, 117 mmol) en piridina anhidra (100 ml) y se enfrió a 0 °C, seguido de adición gota a gota rápida de cloruro de trimetilacetilo (15,9 ml, 129 mmol) durante 2 min. Después de 5 min, la suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Parte del disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio al vacío. El residuo se repartió entre cloruro de amonio saturado (200 ml) y EtOAc (200 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 25-75 % /Hexanos (1400 ml) para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (21,4 g, rendimiento del 93 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,29 (s, 9 H), 6,63 (dd, J = 8,06, 2,01 Hz, 1 H), 7,76 (c, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,06, 1,76 Hz, 1 H); Espec. masas. 197,15 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O 196,1.

## Intermedio 175



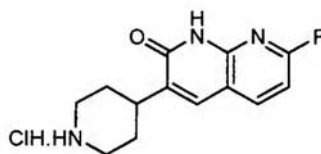
15 N-(6-Fluoro-3-formilpiridin-2-il)pivalamida. Se disolvió N-(6-fluoropiridin-2-il)pivalamida (1,67 g, 8,5 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente y la solución incolora se enfrió a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de t-BuLi (10,3 ml, 1,7 M en heptano, 17,4 mmol) en una atmósfera de gas nitrógeno durante 10 min. Se continuó agitando la solución de color amarillo resultante a -78 °C durante 3 h, seguido de la adición gota a gota de DMF (2,0 ml, 25,5 mmol) durante 5 min. La solución de color amarillo brillante se agitó durante 30 min más a -78 °C. De esta forma, la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (30 ml) y se repartió entre H<sub>2</sub>O/EtOAc (100 ml/100 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 25-50 %/hexanos (1400 ml) para proporcionar un producto esperado, en forma de un sólido de color blanco (343 mg, rendimiento del 18 %), más el material de partida recuperado (622 mg); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23-1,30 (s, 9 H), 8,12 (s, 1 H), 8,18-8,27 (m, 2 H), 10,13 (s, 1 H); Espec. de masas. 225,13 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 224,1.

## Intermedio 176



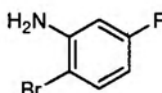
25 4-(1-(6-Fluoro-2-pivalamidopiridin-3-il)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A diisopropilamina (0,47 ml, 3,35 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en heptano, 1,4 ml, 3,48 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min. 15 min después, se añadió gota a gota 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (861 mg, 3,35 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó durante 45 min. Al mismo tiempo, se disolvió N-(6-fluoro-3-formilpiridin-2-il)pivalamida (500 mg, 2,23 mmol) en THF anhidro (10 ml) en otro matraz de fondo redondo secado al horno y se añadió gota a gota a NaH (al 60 % en aceite mineral, 93,7 mg, 2,34 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h, transfiriéndose después a la solución aniónica anterior a -78 °C mediante una jeringa durante 10 min. La suspensión resultante se continuó agitando a -78 °C durante 1 h, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron en un evaporador rotatorio al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc 20-75 %/hexanos (1000 ml), EtOAc al 75-100 %/hexanos (600 ml) para proporcionar la mezcla estereoisomérica inseparable esperada, en forma de un producto de color blanco (536 mg, rendimiento del 50 %), más material de partida recuperado, N-(6-fluoro-3-formilpiridin-2-il)pivalamida (140 mg); Espec. de masas. 482,23 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 481,26.

## Intermedio 177



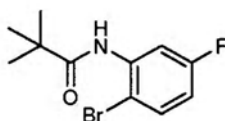
5 Clorhidrato de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. La mezcla de 4-(1-(6-fluoro-2-pivalamidopiridin-3-il)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (238 mg, 0,494 mmol) y HCl concentrado (1 ml) en MeOH (1 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio al vacío, el residuo, en forma de un sólido de color amarillo, se trituró con EtOH frío (2 x 3 ml), se filtró y se secó al vacío, proporcionando un producto esperado, un sólido de color amarillo (139 mg, rendimiento del 99 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,27 (s, 1 H), 1,83-1,95 (m, 2H), 2,13 (d, J = 14,10 Hz, 2 H), 3,06-3,18 (m, 3 H), 3,49 (d, J = 12,84 Hz, 2 H), 6,47 (d, J = 8,81 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,06 Hz, 1H); Espec. de masas. 248,13 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O 247,11.

## Intermedio 178



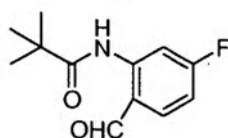
10 2-Bromo-5-fluorobenzenamina. A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-nitrobenzoceno (5,0 g, 22,7 mmol) en HOAc/EtOH (20 ml/20 ml) se le añadió en una porción polvo de hierro a temperatura ambiente. La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 5 min y después se sometió a reflujo durante 2 h. Parte de los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio al vacío, después el residuo se repartió entre NaOH acuoso (10 N, 200 ml) y Et<sub>2</sub>O (200 ml).  
 15 Después de la separación, la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró en un evaporador rotatorio al vacío para proporcionar el producto esperado, en forma de un aceite de color castaño brillante (rendimiento cuantitativo), que fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,15 (s, 1 H), 6,34 (td, J = 8,44, 2,77 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 10,20, 2,90 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,81, 5,79 Hz, 1 H); Espec. de masas. 189,94 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrFN 188,96,  
 20

## Intermedio 179



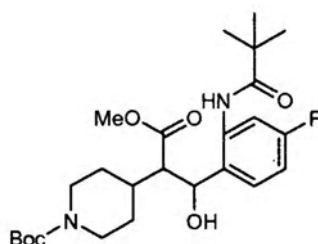
25 N-(2-Bromo-5-fluorofenil)pivalamida. Se añadió rápidamente gota a gota cloruro de trimetilacetilo (4,2 ml, 34,1 ml) a una solución de 2-bromo-5-fluorobenzenamina (4,31 g, 22,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de DIEA (7,9 ml, 45,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre HCl (1 N, 200 ml) y EtOAc (250 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 20~40 %/hexanos (1200 ml) para proporcionar el producto  
 30 esperado, en forma de un aceite incoloro (6,07 g, rendimiento del 98 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 6,69 (ddd, J = 8,81, 7,55, 3,02 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,81, 5,79 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,28 (dd, J = 11,08, 3,02 Hz, 1 H); Espec. de masas. 274,04 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrFNO 273,02.

## Intermedio 180



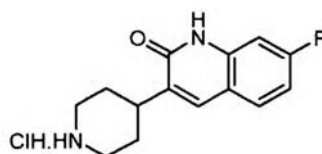
5 N-(5-Fluoro-2-formilfenil)pivalamida. Se disolvió N-(2-bromo-5-fluorofenil)pivalamida(2,4 g, 8,75 mmol) en THF(30 ml) a temperatura ambiente y la solución incolora se enfrió a -78 °C, seguido de adición rápida gota a gota de t-BuLi (10,3 ml, 1,7 M en heptano, 17,4 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min. La solución de color amarillo resultante se continuó agitando a -78 °C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de DMF (2,7 ml, 35,0 mmol) durante 5 min. La solución de color amarillo brillante se agitó durante 30 min más a -78 °C. Por tanto, la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (30 ml), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 25-50 %/hexanos (1400 ml) para proporcionar un producto esperado, en forma de un sólido de color blanco (1,03 g, rendimiento 53 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 6,80-6,86 (m, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,56, 6,04 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 12,21, 2,39 Hz, 1 H), 9,83 (s, 1H), 11,54 (s, 1H); Espec. de masas. 224,16 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> 223,1.

## Intermedio 181



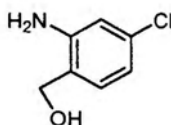
15 4-(1-(4-Fluoro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El procedimiento fue el mismo que en la síntesis de 4-(1-(6-fluoro-2-pivalamidopiridin-3-il)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo. La reacción produjo una mezcla estereoisomérica inseparable, 4-(1-(4-fluoro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espec. de masas. 481,25 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 480,26.

## Intermedio 182



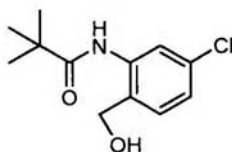
20 Clorhidrato de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona. El procedimiento fue el mismo que la síntesis de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona y produjo el producto esperado, clorhidrato de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona, en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 41 % después de dos etapas; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,84-1,96 (m, 2 H), 2,15 (d, J = 14,10 Hz, 2 H), 3,07 - 3,16 (m, 3 H), 3,50 (d, J = 12,84 Hz, 2 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,69 (dd, J = 8,56, 5,79 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H); Espec. de masas. 247,12(MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O 246,12.

## Intermedio 183



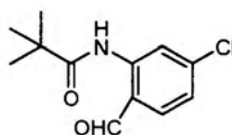
30 (2-Amino-4-clorofenil)metanol. Se añadió gota a gota 2-amino-4-clorobenzoato de metilo (1,5 g, 8,08 mmol) en THF (15 ml) a la suspensión de LAH (429 mg, 11,3 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después la reacción se interrumpió a 0 °C con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (50 ml), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 70 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en un evaporador rotatorio al vacío para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (874 mg, rendimiento del 69 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,50 (s, 2 H), 6,58 (dd, J = 8,06, 2,01 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,06 Hz, 1 H); Espec. de masas. 157,06 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClNO 157,03.

## Intermedio 184



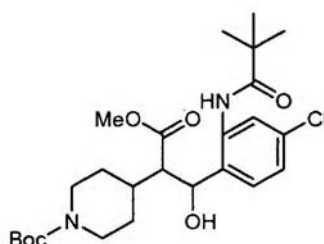
- 5 N-(5-Cloro-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida. Se añadió gota a gota rápidamente cloruro de trimetilacetilo (0,72 ml, 5,82 mmol) a (2-amino-4-clorofenil)metanol (874 mg, 5,55 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y THF (6 ml) a 0 °C, seguido de la adición de DIEA (2,41 ml, 13,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después, la mezcla se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró en un evaporador rotatorio al vacío, proporcionando el producto en bruto deseado (1,34, rendimiento del 100 %), que fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa. Espec. de masas. 242,08 ( $\text{MH}^+$ ), Calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$  241,09.

## Intermedio 185



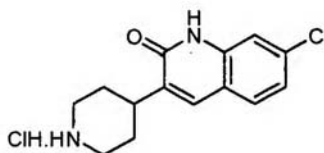
- 10 N-(5-Cloro-2-formilfenil)pivalamida. Se añadió clorocromato de piridinio (1,67 g, 7,77 mmol) a N-(5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida (1,34 g, 5,55 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20-40 %/hexanos (800 ml) para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (937 mg, rendimiento del 70 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{FORMO-D}$ )  $\delta$  ppm 1,28-1,34 (s, 9 H), 7,15 (dd,  $J = 8,31, 2,01$  Hz, 1 H), 7,53- 7,59 (m, 1H), 8,87 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 9,84 - 9,88 (m, 1 H), 11,42 (s, 1 H); Espec. de masas. 240,07 ( $\text{MH}^+$ ), Calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$  239,07.
- 15

## Intermedio 186



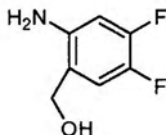
- 20 4-(1-(4-Cloro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El procedimiento de reacción fue el mismo que la síntesis de 4-(1-(6-fluoro-2-pivalamidopiridin-3-il)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. La reacción proporcionó la mezcla estereoisomérica de 4-(1-(4-cloro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento total 73 %) después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, que se usó directamente en la siguiente etapa. Espec. de masas. 497,19 ( $\text{MH}^+$ ), Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_6$  496,23.

## Intermedio 187



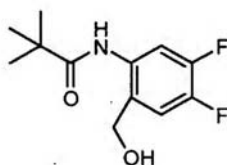
5 Clorhidrato de 7-cloro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona. El procedimiento fue el mismo que la síntesis de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. Después de la reacción, parte de los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio al vacío, el producto esperado surgió de la solución, se filtró y se lavó con EtOH para dar un sólido de color blanco (rendimiento del 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 2,14 (d, J = 12,84 Hz, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 3 H), 3,48 (s, 1 H), 3,51 (d, J = 3,02 Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, J = 6,30, 4,34, 2,20, 2,01 Hz, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,59-7,65 (m, 1 H), 7,74 - 7,78 (m, 1 H); Espec. de masas. 263,07 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O 262,09.

## Intermedio 188



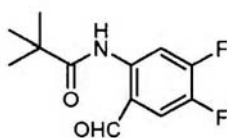
10 (2-Amino-4,5-difluorofenil)metanol. Se añadió gota a gota ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico (5,37 g, 31,0 mmol) en THF (50 ml) a la suspensión de LAH (1,65 g, 43,5 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (100 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en un evaporador rotatorio al vacío para proporcionar el producto en bruto esperado en forma de un sólido de color pardo, que fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,07 (s, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 6,46 (dd, J = 11,71, 6,92 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 10,58, 8,56 Hz, 1 H); Espec. de masas. 160,04 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>NO 159,05.

## Intermedio 189



20 N-(4,5-Difluoro-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida. Se añadió cloruro de trimetilacetilo (4,01 ml, 32,55 mmol) a la solución del (2-amino-4,5-difluorofenil)metanol en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (50 ml/10 ml) a 0 °C, seguido de la adición de DIEA (10,8 ml, 62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y después se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró en un evaporador rotatorio al vacío para proporcionar el producto esperado, que fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,28 (s, 9 H), 4,62 (s, 2 H), 6,94 (dd, J = 10,20, 8,44 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 12,72, 7,68 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H); Espec. de masas. 244,11 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 243,11.

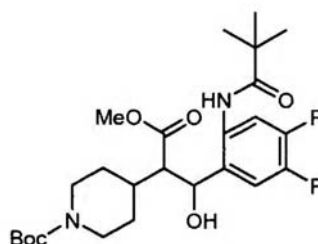
## Intermedio 190



30 N-(4,5-Difluoro-2-formilfenil)pivalamida. Se añadió clorocromato de piridinio (9,36 g, 43,4 mmol) a la solución de la N-(4,5-difluoro-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) a ta. La solución de color amarillo se volvió de color pardo oscuro en 10 min, la mezcla se continuó agitando durante 3 h y después se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). La solución orgánica combinada se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y ase purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20~60 %/hexanos (1300 ml) para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color pardo (1,91 g, rendimiento del 26 % después de tres etapas); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,29 (s, 9 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H), 8,75 (dd, J = 13,35, 7,30 Hz, 1 H), 9,77 - 9,80 (m, 1 H), 11,40 (s, 1 H); Espec. de masas. 242,08 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 241,09.

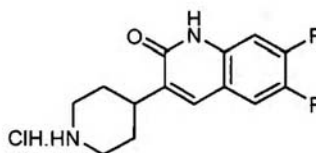
35

## Intermedio 200



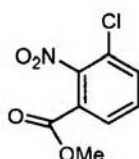
- 5 4-(1-(4,5-Difluoro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El procedimiento de reacción fue el mismo que la síntesis de 4-(1-(6-fluoro-2-pivalamidopiridin-3-il)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. La reacción proporcionó una mezcla estereoisomérica inseparable de 4-(1-(4,5-difluoro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (rendimiento total 70 %), después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, que se usó en la siguiente etapa. Espec. de masas. 499,19 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 498,25.

## Intermedio 201



- 10 Clorhidrato de 6,7-difluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona. El procedimiento fue el mismo que la síntesis de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. Después de la reacción, parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio al vacío, el producto esperado surgió de la solución, se filtró y se lavó con etanol para dar un sólido de color blanco (rendimiento del 77 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,81-1,93 (m, 2 H), 2,13 (d, J = 2,01 Hz, 2 H), 3,07-3,19 (m, 4 H), 3,50 (d, J = 14,35 Hz, 2 H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,71-7,77 (m, 1H);  
 15 Espec. de masas. 265,07 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 264,11.

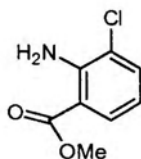
## Intermedio 202



- 20 3-Cloro-2-nitrobenzoato de metilo. A ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (3,15 g, 15,6 mmol) en metanol/acetonitrilo (20 ml/20 ml) se le añadió gota a gota TMSCHN<sub>2</sub> (2 N en hexanos, 11,7 ml y 23,4 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min hasta que el color amarillo persistió. La mezcla se continuó agitando durante 20 min, seguido de la adición gota a gota de HOAc hasta que el color amarillo desapareció para eliminar la cantidad excesiva de TMSCHN<sub>2</sub>. Parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio al vacío, el producto surgió de la solución en forma de un sólido de color amarillo claro, que se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 2 ml) para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, rendimiento del 74 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H), 7,51 (t, J = 8,06 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,06, 1,26 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 7,81, 1,26 Hz, 1 H); Espec. de  
 25 masas. 216,02 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub> 215,00.

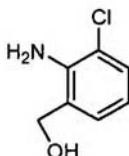


## Intermedio 203



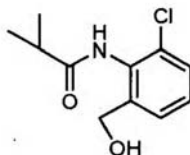
2-Amino-3-clorobenzoato de metilo. Se añadió polvo de hierro (1,94 g, 34,8 mmol) a la solución de 3-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (2,5 g, 11,6 mmol) en EtOH/HOAc(100 ml/100 ml) a temperatura ambiente y después la suspensión se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, parte de los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio al vacío, el residuo resultante se repartió entre H<sub>2</sub>O/EtOA (200 ml/300 ml). La fase orgánica separada se lavó con NaOH acuoso (1 N, 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró en un evaporador rotatorio al vacío para proporcionar el producto esperado en forma de un aceite de color castaño (1,7 g, rendimiento del 79 %) que se convirtió en una sólido de tipo cera dejándolo en reposo sobre el banco. El producto en bruto fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,86 (s, 3 H), 6,25 (s, 2 H), 6,57 (t, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 7,81, 1,51 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,06, 1,51 Hz, 1 H); Espec. de masas. 185,95 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> 185,02.

## Intermedio 204



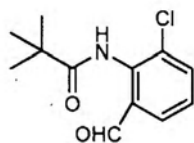
(2-Amino-3-clorofenil)metanol. Una solución de 2-amino-3-clorobenzoato de metilo (1,7 g, 9,16 mmol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota a una suspensión del LAH (521 mg, 13,7 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente durante 10 min en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (10 ml) a 0 °C, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en un evaporador rotatorio al vacío para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color amarillo (1,08 g, 75 %), que fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,65 (s, 1 H), 4,59-4,70 (m, 4 H), 6,60-6,65 (m, 1 H), 6,96 (dd, J = 7,55, 1,26 Hz, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H); Espec. de masas. 158,02 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> 157,03.

## Intermedio 205



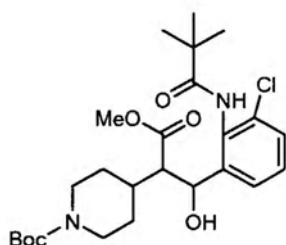
N-(2-Cloro-6-(hidroximetil)fenil)pivalamida. Al (2-amino-3-clorofenil)metanol en bruto (1,08 g, 6,88 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se le añadió rápidamente gota a gota cloruro de trimetilacetilo (89 ml, 7,23 mmol), seguido de DIEA (2,4 ml, 13,8 mmol) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se sometió a tratamiento acuoso normal para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (1,58 g, rendimiento del 95 %), que fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 3,35 (s, 2 H), 4,36 (d, J = 6,29 Hz, 1H), 7,06-7,22 (m, J = 7,81, 7,81 Hz, 1 H), 7,29-7,33 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H); Espec. de masas. 242,08 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> 241,09.

## Intermedio 206



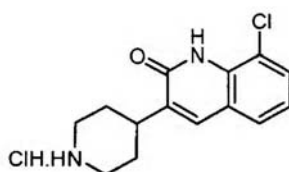
5 N-(5-Cloro-2-formilfenil)pivalamida. Se añadió clorocromato de piridinio (1,19 g, 5,5 mmol) a una solución de N-(2-cloro-6-(hidroximetil)fenil)pivalamida (884 mg, 3,67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 ml), se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 20-50 %/hexanos (1000 ml) para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (414 mg, rendimiento del 47 %); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,37 (s, 9 H), 7,30 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 7,93, 1,39 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,55, 1,51 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H); Espec. de masas. 240,08 ( $\text{MH}^+$ ), Calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$  239,07.

## Intermedio 207



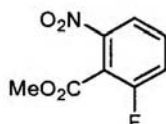
10 4-(1-(3-Cloro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El procedimiento de reacción fue el mismo que la síntesis de 4-(1-(6-fluoro-2-pivalamidopiridin-3-il)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. La reacción proporcionó una mezcla estereoisomérica inseparable de 4-(1-(3-cloro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 56 %) después de la purificación por cromatografía ultrarrápida. Espec. de masas. 497,22( $\text{MH}^+$ ), Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_6$  496,23.

## Intermedio 208



20 Clorhidrato de 8-cloro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona. El procedimiento fue el mismo que la síntesis de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. Después de la reacción, parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio al vacío, el producto esperado surgió en forma de un sólido de la solución, se filtró y se lavó con etanol para dar el producto esperado, clorhidrato de 8-cloro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona, un sólido de color blanco (rendimiento del 71 %); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Me-OD)  $\delta$  ppm 1,85-1,96 (m, 2 H), 2,17 (d, J = 13,85 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 4 H), 3,46-3,54 (m, 2 H), 7,23 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H); Espec. de masas. 263,08 ( $\text{MH}^+$ ), Calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$  262,09.

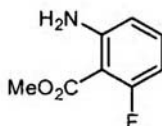
## Intermedio 209



25 2-Fluoro-6-nitrobenzoato de metilo. A ácido 2-fluoro-6-nitrobenzoico (712 mg, 3,85 mmol) en metanol/acetonitrilo (10

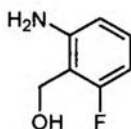
ml/10 ml) se le añadió gota a gota TMSCHN<sub>2</sub> a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> hasta que el color amarillo persistió y se agitó durante 30 min más. Después, la reacción se interrumpió con HOAc a 0 °C hasta que el color amarillo desapareció. Parte del disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio al vacío, el residuo se disolvió una pequeña cantidad de EtOAc, se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 30-50 %/hexanos (600 ml) para proporcionar el producto esperado, 2-fluoro-6-nitrobenzoato de metilo, (716 mg, rendimiento del 94 %) que se usó en la etapa 2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,58 (td, J = 8,31, 5,54 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,31 Hz, 1H); Espec. de masas. 200,05 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>4</sub> 199,03.

## Intermedio 210



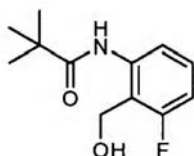
2-Amino-6-fluorobenzoato de metilo. Se disolvió 2-fluoro-6-nitrobenzoato de metilo (715 mg, 3,59 mmol) en EtOH/HOAc (10 ml/10 ml), seguido de la adición de polvo de hierro (602 mg, 10,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión de color pardo se repartió entre H<sub>2</sub>O (30 ml) y Et<sub>2</sub>O (100 ml). Después de la separación, la solución acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en un evaporador rotatorio al vacío para proporcionar el producto esperado, 2-amino-6-fluorobenzoato de metilo, en forma de un aceite incoloro que se convirtió en un sólido de tipo cera después de un periodo de reposo. El compuesto en bruto fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 5,67 (s, 2 H), 6,34 (ddd, J = 11,58, 8,06, 1,01 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,13 (td, J = 8,18, 5,79 Hz, 1 H); Espec. de masas. 170,06 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub> 169,05.

## Intermedio 211



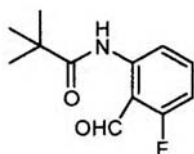
(2-Amino-6-fluorofenil)metanol. Se añadió gota a gota 2-amino-6-fluorobenzoato de metilo, un compuesto en bruto obtenido en la última etapa, disuelto en THF (15 ml) a la suspensión de LAH (204 mg, 5,39 mmol) a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 1 h, después se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml). se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron en un evaporador rotatorio al vacío para dar un producto en bruto esperado, (2-amino-6-fluorofenil)metanol, en forma de un sólido de color pardo (268,1 mg), que fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,64 (s, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 6,39- 6,47 (m, 2 H), 7,02 (td, J = 8,18, 6,30 Hz, 1H); Espec. de masas. 142,08 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>FNO 141,06.

## Intermedio 212



N-(3-Fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida. Se añadió cloruro de trimetilacetilo (0,25 ml, 1,99 mmol) se añadió a una solución de (2-amino-6-fluorofenil)metanol (268 mg, 1,90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C, seguido de la adición de DIEA (1,0 ml, 5,7 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, seguido de tratamiento acuoso normal para proporcionar el producto en bruto esperado, N-(3-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida, en forma de un aceite incoloro (415 mg, rendimiento del 97 %), que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,29 (s, 9 H), 2,64 (s, 1 H), 4,78 (d, J = 4,78 Hz, 2 H), 6,75-6,84 (m, 1H), 7,23 (td, J = 8,62, 5,92 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,97 (s, 1 H); Espec. de masas. 226,11 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub> 225,12.

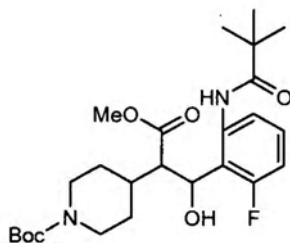
## Intermedio 213



5 N-(3-Fluoro-2-formilfenil)pivalamida. Se añadió clorocromato de piridinio (596 mg, 2,76 mmol) a una solución de N-(3-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida (415 mg, 1,84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml), se concentró en un evaporador rotatorio al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 20-50 %/hexanos (600 ml) para proporcionar el producto esperado, N-(3-fluoro-2-formilfenil)pivalamida, en forma de un sólido de color blanco (396 mg, rendimiento del 46 % después de cinco etapas); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 6,76- 6,83 (m, 1H), 7,54 (td, J = 8,44, 6,55 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,57 (s, 1 H); Espec. de masas. 224,11 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> 223,1.

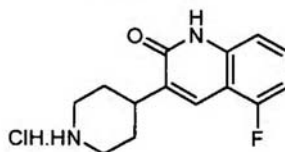
10

## Intermedio 214



15 4-(1-(2-Fluoro-6-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. El procedimiento de reacción fue el mismo que la síntesis de 4-(1-(6-fluoro-2-pivalamidopiridin-3-il)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. La reacción proporcionó una mezcla estereoisomérica del producto esperado en bruto, 4-(1-(2-fluoro-6-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espec. de masas. 481,24 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 480,26.

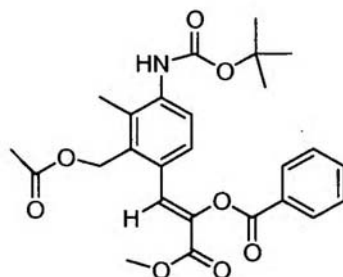
## Intermedio 215



20 Clorhidrato de 5-fluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona. El procedimiento fue el mismo que la síntesis de 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. Después de la reacción, parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio al vacío, el producto deseado surgió en forma de un sólido de la solución, se filtró y se lavó con etil etanol para dar el producto deseado, clorhidrato de 5-fluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona, un sólido de color blanco (rendimiento del 43 % después de dos etapas); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,85- 1,96 (m, 2 H), 2,16 (d, J = 14,10 Hz, 2H), 3,16 (td, J = 13,03, 2,90 Hz, 3 H), 3,51 (dd, J = 10,58, 2,01 Hz, 2H), 4,55 (s, 1 H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 8,31, 5,79 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H); Espec. de masas. 247,11 (MH<sup>+</sup>), Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O 246,12.

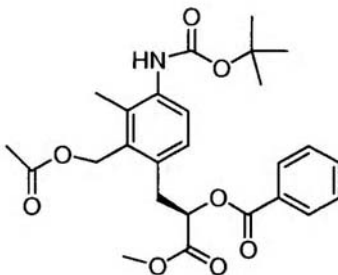
25

## Intermedio 216



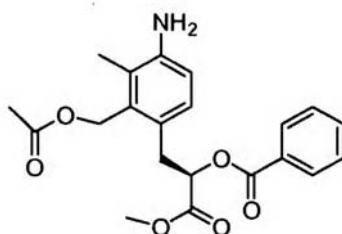
Benzoato de (Z)-1-(2-(acetoximetil)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-ilo. Se añadió acetato de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-yodo-2-metilbencilo (18,0 g, 44,4 mmol) en tetrahidrofurano (180,00 ml, 2197 mmol) se añadió trietilamina (24,76 ml, 178 mmol) seguido cloruro de tetrabutilamonio, hidrato (13,15 g, 44,4 mmol) y benzoato de 3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-ilo (11,91 g, 57,7 mmol). Después de que se introdujera en una atmósfera de nitrógeno, se añadió acetato de paladio (II) (0,898 g, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El producto en bruto se enfrió y la mayoría del disolvente se eliminó. El producto en bruto se diluyó con éter (300 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30 % en hexano a EtOAc al 50 % en hexano. El producto se cristalizó en una mezcla de EtOAc-hexano para dar un polvo de color blanco de benzoato de (Z)-1-(2-(acetoximetil)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-ilo (20,5 g, 42,4 mmol, rendimiento del 95 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): en δ 8,08-8,06 (m, 2H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,85 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); MS (IEN) 506 (M+H); Fr = 2,61.

## Intermedio 217



Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. A benzoato de (Z)-1-(2-(acetoximetil)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-ilo (20,00 g, 41,4 mmol) en diclorometano (120,00 ml) se le añadió tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio (I) (280,00 mg, 0,424 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó una presión de hidrógeno de 0,41 MPa (60 psi) durante 12 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se llevó a la siguiente etapa como tal. EM (IEN) 508 (M+H); Fr = 2,53.

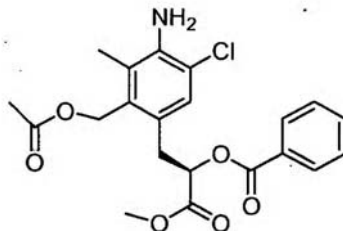
## Intermedio 218



Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. A benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo (19,5 g, 40,2 mmol) en diclorometano (100,00 ml, 1554 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (30,00 ml, 389 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 4 h, el análisis CL-EM indicó la eliminación completa del grupo protector. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se disolvió en diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El disolvente eliminó para dar benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo

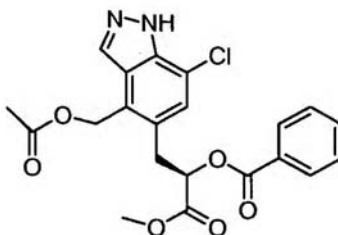
(15,0 g, 38,9 mmol, rendimiento del 97 %). EM (IEN) 408 (M+H); Fr = 1,69.

Intermedio 219



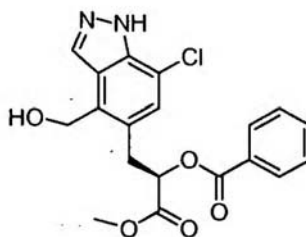
5 Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. A benzoato (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo (15,00 g, 38,9 mmol) en acetonitrilo (200, ml, 3829 mmol) se le añadió N-clorosuccinimida (5,72 g, 42,8 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 min. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30 % en hexano para dar benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo con un rendimiento del 57 %. EM (IEN) 442 (M+H); Fr = 2,42.

Intermedio 220



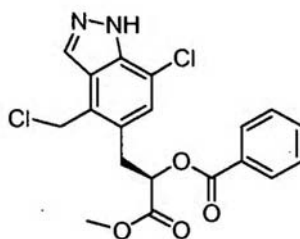
10 Benzoato de (R)-3-(4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. A benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo (16,33 g, 38,9 mmol) en tolueno (100,0 ml, 939 mmol) se le añadió ácido acético (5,0 ml, 87 mmol) seguido de nitrito de isoamilo (5,76 ml, 42,8 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió acetato potásico (7,64 g, 78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se disolvió en diclorometano (250 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El disolvente se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 40 % en hexano para dar benzoato de (R)-3-(4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il con un rendimiento del 88 %. EM (IEN) 453 (M+Na); Fr = 2,46.

Intermedio 221



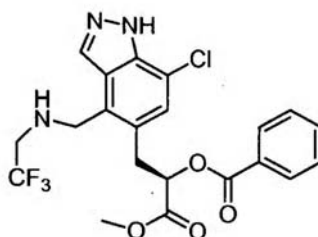
20 Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. A benzoato de (R)-3-(4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo (8,5 g, 19,73 mmol) en una mezcla de cloroformo (80,0 ml, 992 mmol) y metanol (60,0 ml, 1483 mmol) se le añadió metóxido de magnesio (4,18 ml, 39,5 mmol). Después de 3 h, se inactivó con HCl 1,0 M y se extrajo con diclorometano (300 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 70 % en hexano para dar benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il con un rendimiento del 67 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCh): en δ 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H); 5,49(m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,36 - 3,31 (m, 1H); EM (IEN) 389 (M+H); Fr = 2,07.

Intermedio 222



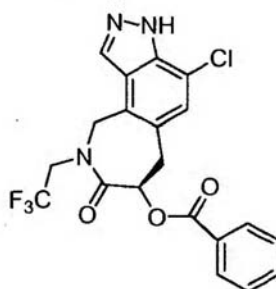
5 Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. A benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo (6,5 g, 16,72 mmol) en diclorometano (100,0 ml, 1554 mmol) se le añadió diisopropiletil amina (2,59 g, 20,06 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,433 ml, 18,39 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. EM (IEN) 407 (M+H); Fr = 1,69.

Intermedio 223



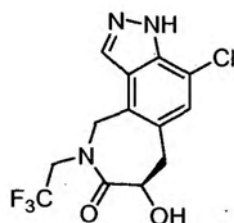
10 Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. A benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo (6,80 g, 16,7 mmol) en acetonitrilo (70,0 ml, 1340 mmol) se le añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (8,27 g, 84 mmol). Después de 20 min, se añadió carbonato potásico (2,308 g, 16,70 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en una mezcla de diclorometano y cloroformo. Se formó una emulsión espesa y, además de metanol, proporcionó una fase orgánica transparente. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), el disolvente se retiró y el producto en bruto se usó como tal para la siguiente etapa. EM (IEN) 470 (M+H); Fr = 1,56.

Intermedio 224



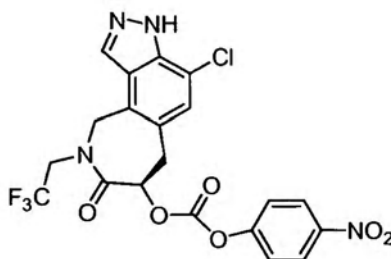
15 Benzoato de (R)-4-coro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilo. A benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)-1H-indazol-5-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo (7,75 g, 16,5 mmol) en tolueno (70,00 ml, 657 mmol) se le añadió ácido acético (1,2 ml, 20,96 mmol) y se sometió a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 50 % en hexano para dar  
20 benzoato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilo con un rendimiento del 74 %. EM (IEN) 438 (M+H); Fr = 2,60.

## Intermedio 225



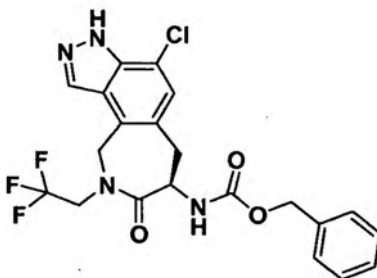
(R)-4-Cloro-7-hidroxi-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetrahidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. A benzoato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilo (7,00 g, 16,0 mmol) en THF (60,00 ml, 732 mmol) se le añadió hidróxido de litio (0,766 g, 32,0 mmol) seguido de agua (6,0 ml, 333 mmol). Después de 3 h, el disolvente se retiró y el producto en bruto se diluyó con diclorometano y se neutralizó con HCl 1,0 M. La fase orgánica se secó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 70 % en hexano para dar (R)-4-cloro-7-hidroxi-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetrahidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona con un rendimiento del 53 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): en δ 8,12 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,18-5,14 (m, 2H), 4,55 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H); EM (IEN) 334 (M+H); Fr = 1,49.

## Intermedio 226



4-Nitrofenil carbonato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilo. A (R)-4-cloro-7-hidroxi-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetrahidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona (1,2 g, 3,60 mmol) en diclorometano (100,0 ml, 1554 mmol) se le añadió diisopropil etil amina (0,651 g, 5,03 mmol) seguido de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,942 g, 4,67 mmol). Después de 48 h, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1,0 M y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 75 % en hexano para dar 4-nitrofenil carbonato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilo (1,0 g, 2,005 mmol, rendimiento del 56 %). EM (IEN) 499 (M+H); Fr = 1,64.

## Intermedio 227

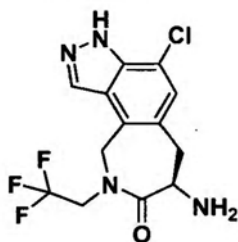


4-Cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-bencilo. Se disolvió 2-(benciloxicarbonil)-3-(7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)propanoato de (R)-metilo (630 mg, 1444 μmol) en acetonitrilo (15 ml). Se añadió carbonato potásico (240 mg, 1737 μmol) a la mezcla seguido de 2,2,2-trifluoroetilamina (400 μl, 5028 μmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo en agitación durante 1 hora. Se añadió 1 ml más de 2,2,2-trifluoroetilamina a la mezcla seguido de 320 mg más de carbonato potásico. La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se filtró sobre celite. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en tolueno (15 ml). Se añadió ácido acético (0,50 ml, 8734 μmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 16 horas. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 67 %. EM



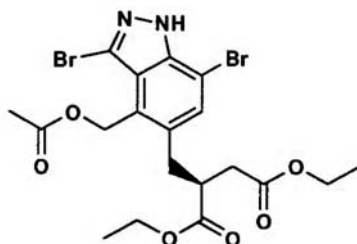
(M+H)<sup>+</sup> = 466,8.

Intermedio 228



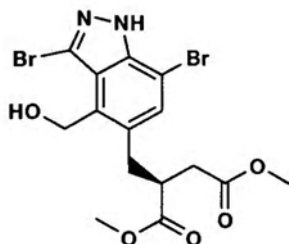
5 (R)-7-Amino-4-cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetrahidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Se disolvió 4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-bencilo (450 mg, 964  $\mu$ mol) en diclorometano (20 ml). Se añadió anisol (250  $\mu$ l, 2300  $\mu$ mol) a la mezcla seguido de ácido metanosulfónico (5,0 ml, 77051  $\mu$ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron 100 ml de éter dietílico a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Los líquidos se eliminaron por decantación. El sólido restante se lavó con éter dietílico y los líquidos se decantaron. Los sólidos se disolvieron en agua. La mezcla se hizo básica con bicarbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Material se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso, agua y salmuera, y las fases acuosas se descartaron. Los extractos orgánicos se secaron MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 78 %. EM (M+H)<sup>+</sup> = 321,2.

Intermedio 229



15 2-((4-(Acetoximetil)-3,7-dibromo-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo. Se disolvió 2-((4-(acetoximetil)-7-bromo-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo (555 mg, 1,219 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (250 mg, 1,405 mmol) a la mezcla seguido de una pequeña cantidad de gel de sílice. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró un poco por evaporación rotatoria. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo acetato de etilo-hexanos, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente con un rendimiento del 84 %. EM (M-H)<sup>-</sup> = 533,1, 531,2, 535,1.

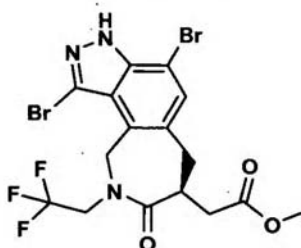
Intermedio 230



25 2-((3,7-Dibromo-4-(hidroxometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se disolvió 2-((4-(acetoximetil)-3,7-dibromo-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo (540 mg, 1,011 mmol) en metanol (12 ml). Se añadió una solución al 6-10 % de metóxido de magnesio en metanol (2,7 ml, 2,041 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El metanol se eliminó de la mezcla mediante evaporación

rotatoria. El residuo se disolvió en agua y después se hizo básico con bicarbonato sódico acuoso. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 99 %.  $RMN^1H$ , EM (M-H)= 463,1, 461,1, 465,1.

Intermedio 231



5

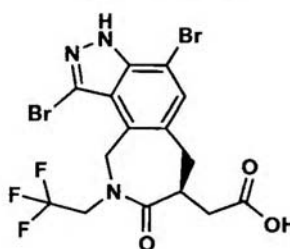
2-(1, 4-Dibromo-8-oxo-9-(2, 2, 2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo. Se disolvió 2-((3,7-dibromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (460 mg, 0,991 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (2,0 M en diclorometano) (496  $\mu$ l, 0,992 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo. El material se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El residuo (415 mg, 0,860 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml). Se añadió carbonato potásico (165 mg, 1,194 mmol) a la mezcla seguido de 2,2,2-trifluoroetilamina (350  $\mu$ l, 4,40 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en tolueno (17 ml). Se añadió ácido acético (200  $\mu$ l, 3,49 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 45 %. EM (M-H)= 512,1, 510,1, 514,1.

10

15

20

Intermedio 232

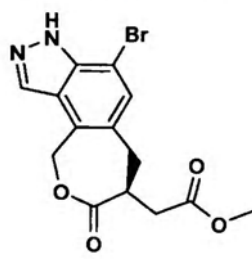


25

30

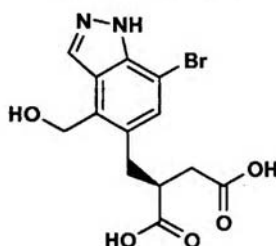
Ácido (S)-2-(1,4-dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)ácido. Se disolvió 2-(1,4-dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo (220 mg, 0,429 mmol) en una mezcla de metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml). Se añadió agua (5,0 ml) a la mezcla seguido de hidróxido de litio hidrato (66,0 mg, 1,573 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se mantuvo con agitación durante 1,25 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se neutralizó con 1,6 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se descartó. El material se lavó con salmuera y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 %. EM (M-H)= 498,1, 496,1, 500,1.

Intermedio 233



5 2-(4-Bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetrahydro-3H-oxepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo. Se disolvió 2-((3,7-dibromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (440 mg, 1,065 mmol) en tolueno (30 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (28 mg, 0,147 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 18 horas con agitación. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. El material se lavó con bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 42 %. EM  $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,2, 369,2$ .

Intermedio 234

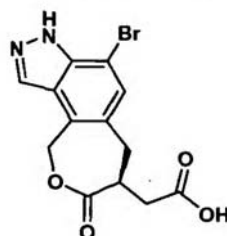


10 Ácido (S)-2-((7-bromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succínico. Se disolvió 2-(4-bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetrahydro-3H-oxepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo (135 mg, 0,368 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,0 ml) y metanol (4,0 ml). Se añadió agua (4,0 ml) a la mezcla seguido de hidróxido de litio hidrato (31,5 mg, 0,751 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron 30 mg más de hidróxido de litio hidrato a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con 1,6 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mezcla mediante evaporación rotatoria. El material se extrajo del extracto acuoso restante dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 %. EM  $(\text{M}-\text{H})^- = 355,2, 357,1$ .

15

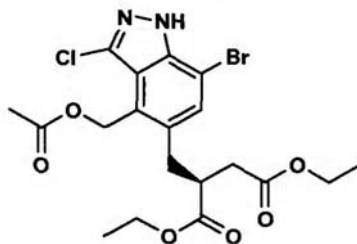
20

Intermedio 235



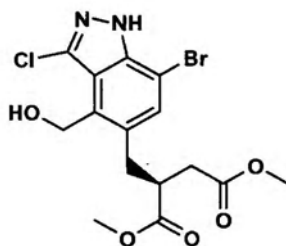
25 Ácido (S)-2-(4-bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetrahydro-3H-oxepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Se suspendió ácido (S)-2-((7-bromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succínico (95 mg, 0,266 mmol) en tolueno (15 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,5 mg, 0,018 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 18 horas. La mezcla se concentró a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 99 %. CLEM  $(\text{M}-\text{H})^- = 339,0, 337,0$ .

## Intermedio 236



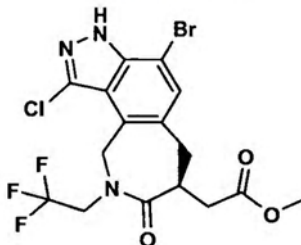
5 2-((4-(Acetoximetil)-7-bromo-3-cloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo. Se disolvió 2-((4-(acetoximetil)-7-bromo-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo (400 mg, 0,879 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). Se añadió N-clorosuccinimida (130 mg, 0,974 mmol) a la solución. La mezcla se calentó a 150 °C y se mantuvo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. Material se lavó dos veces con agua y la fase acuosa se descartó. El material se lavó con salmuera y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente con un rendimiento del 88 %. EM (M+H)<sup>+</sup> = 491,0.

## Intermedio 237



10 2-((7-Bromo-3-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se disolvió 2-((4-(acetoximetil)-7-bromo-3-cloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo (550 mg, 1,123 mmol) en metanol (15 ml, 370 mmol). Se añadió metóxido de magnesio al 6-10 % en metanol (3,4 ml, 2,57 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con 6 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se suspendió en agua. La mezcla se hizo básica con bicarbonato sódico acuoso. El material se extrajo dos veces y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 %. EM (M-H)<sup>-</sup> = 419,0.

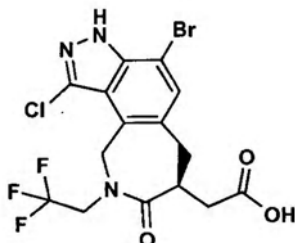
## Intermedio 238



20 2-(4-Bromo-1-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metil. Se disolvió 2-((7-bromo-3-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (450 mg, 1,072 mmol) en cloruro de tionilo (2,0 M en diclorometano) (5,0 ml, 10,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo. El material se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a sequedad. El residuo (430 mg, 0,982 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml). Se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (400 µl, 5,03 mmol) a la mezcla seguido de carbonato potásico (195 mg, 1,411 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en tolueno (15 ml). Se añadió ácido acético (500 µl, 8,73 mmol) a la

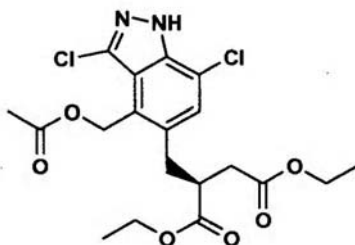
mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. El material se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 %.  $\text{EM (M-H)}^- = 467,9$ .

Intermedio 239



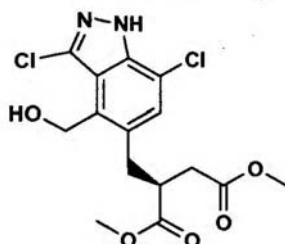
Ácido (S)-2-(4-bromo-1-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Se disolvió 2-(4-bromo-1-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo (210 mg, 0,448 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3,0 ml) y metanol (3,0 ml). Se añadió agua (3,00 ml) a la mezcla seguido de hidróxido de litio hidrato (30 mg, 0,715 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo con agitación durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 64 horas. Se añadió más cantidad de hidróxido de litio hidrato (24,9 mg, 0,593 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mezcla mediante evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con agua. La mezcla se neutralizó con 1,4 ml de ácido clorhídrico 1 N. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con rendimiento cuantitativo.  $\text{CLEM (M-H)}^- = 453,9$ .

Intermedio 240



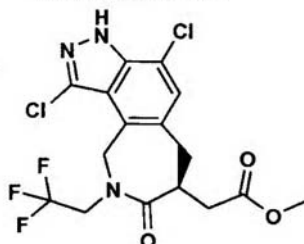
2-((4-(Acetoximetil)-3,7-dicloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo. Se disolvió 2-((4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo (1,12 g, 2,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml). La mezcla se calentó a 70 °C. Se añadió N-clorosuccinimida (400 mg, 3,00 mmol) a la solución. La mezcla se calentó a 150 °C y se mantuvo con agitación durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. Material se lavó dos veces con tiosulfato sódico 1 N y la fase acuosa se descartó. El material se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y las fases acuosas se descartaron. Los extractos orgánicos se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite oscuro de color ámbar con rendimiento cuantitativo.  $\text{EM (M-H)}^- = 443,0$ .

Intermedio 241



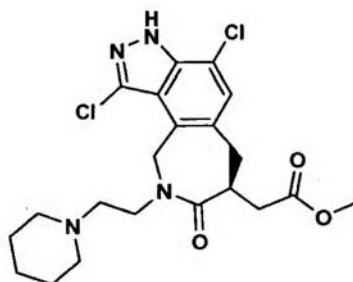
2-((3,7-Dicloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo. Se disolvió 2-((4-(acetoximetil)-3,7-dicloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietilo (1,30 g, 2,92 mmol) en metanol (45 ml). Se añadió metóxido de magnesio al 6-10 % en metanol (8,4 ml, 6,35 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con 14 ml de ácido clorhídrico 1 N. El metanol se eliminó de la mezcla mediante evaporación rotatoria. El residuo se trató con bicarbonato sódico acuoso. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite oscuro de color ámbar con un rendimiento del 91 %. EM (M-H) = 373,0, 375,0.

Intermedio 242



2-(1,4-Dicloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metil. Se disolvió 2-((3,7-dicloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (990 mg, 2,64 mmol) en cloruro de tionilo (2,0 M en diclorometano) (20 ml, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. Una porción del residuo (535 mg, 1,359 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml). Se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (600  $\mu$ l, 7,57 mmol) a la mezcla, seguido de carbonato potásico (225 mg, 1,628 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró sobre celite. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en tolueno (15 ml). Se añadió ácido acético (500  $\mu$ l, 8,73 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. Material se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 42 %. EM (M+H)<sup>+</sup> = 423,9, 425,9.

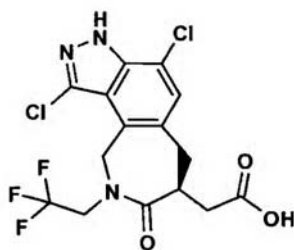
Intermedio 243



2-(1,4-Dicloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo. Se disolvió 2-((3,7-dicloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetilo (990 mg, 2,64 mmol) en cloruro de tionilo (2,0 M en diclorometano) (20 ml, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. Una porción del residuo (460 mg, 1,169 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml). Se añadió 1-(2-aminoetil)-piperidina (600  $\mu$ l, 4,21 mmol) a la mezcla seguido de carbonato potásico (200 mg, 1,447 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró sobre celite. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se

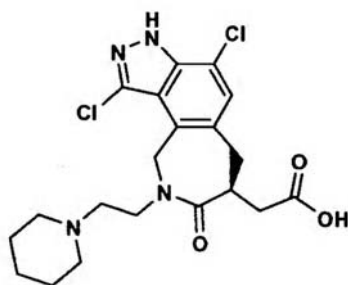
5 disolvió en tolueno (15 ml). Se añadió ácido acético (1,0 ml, 17,47 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se suspendió en acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. Los cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo amoniaco 2 M en metanol-diclorometano, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar con un rendimiento del 51 %.  $(\text{M}+\text{H})^+ = 453,0, 455,0$ .

## Intermedio 244



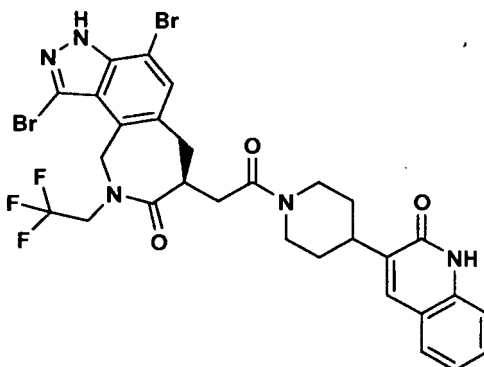
10 Ácido (S)-2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Se disolvió 2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo (230 mg, 0,542 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5,0 ml) y metanol (5,0 ml). Se añadió agua (5,0 ml) a la mezcla seguido de hidróxido de litio hidrato (66 mg, 1,573 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo con agitación durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mediante evaporación rotatoria. El residuo se neutralizó con 1,6 ml de ácido clorhídrico 1 N. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 %.  $\text{EM } (\text{M}-\text{H})^- = 407,9, 409,9$ .

## Intermedio 245



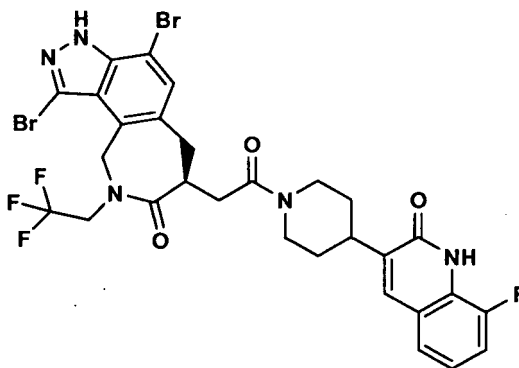
20 Ácido (S)-2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Se disolvió 2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metilo (260 mg, 0,573 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5,0 ml, 61,6 mmol) y metanol (5,0 ml, 123 mmol). Se añadió agua (5,0 ml, 278 mmol) a la mezcla, seguido de hidróxido de litio hidrato (65 mg, 1,549 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se mantuvo con agitación durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se eliminaron de la mezcla mediante evaporación rotatoria. El residuo se neutralizó con 1,6 ml de ácido clorhídrico 1 N y se trató con acetato de etilo. La mezcla se asentó a temperatura ambiente durante 20 minutos dejando que se formaran los sólidos. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se secaron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 50 %.  $\text{EM } (\text{M}-\text{H})^- = 437,1, 439,2$ .

## Ejemplo 1



(S)-1,4-dibromo-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidin-1-yl)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetrahydroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Se disolvió ácido (S)-2-(1,4-dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (44 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (70 ml, 0,402 mmol) a la mezcla seguido de TBTU (31,5 mg, 0,098 mmol). Se añadió clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (25,7 mg, 0,097 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con acetonitrilo al 50 %-agua. La mezcla se purificó por HPLC prep. de fase inversa (acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético). Se retiró acetonitrilo de las fracciones mediante evaporación rotatoria. El extracto acuoso restante se hizo básico con bicarbonato sódico acuoso. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño brillante con un rendimiento del 51 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 13,91 (s, 1 H) 11,78 (s, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,62 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,44 (t, J = 7,63 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,15 (t, J = 7,48 Hz, 1H) 5,58 (d, J = 17,70 Hz, 1H) 5,40 (d, J = 17,40 Hz, 1H) 4,55 (d, J = 11,90 Hz, 1H) 4,29-4,46 (m, 1 H) 4,07-4,23 (m, 2 H) 3,91-4,05 (m, 1H) 3,11-3,24 (m, 2 H) 2,95-3,09 (m, 2 H) 2,82-2,95 (m, 1H) 2,64 (t, J = 13,12 Hz, 1H) 2,43 (dd, J = 16,48, 4,27 Hz, 1H) 1,89-1,96 (m, 1H) 1,78-1,88 (m, 1H) 1,47-1,64 (m, 1H) 1,30-1,46 (m, 1H). EM de alta resolución m/e (M+H)<sup>+</sup> = 708,0445.

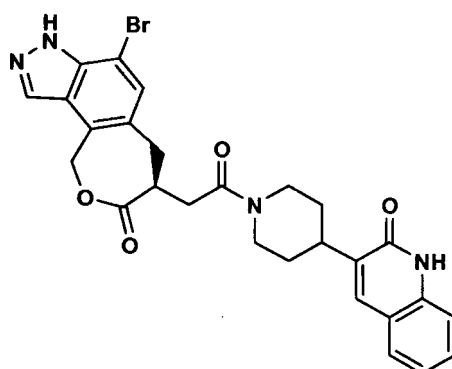
## Ejemplo 2



(S)-1,4-Dibromo-7-(2-(4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetrahydroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Se disolvió ácido (S)-2-(1,4-dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexahidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (49 mg, 0,098 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (70 μl, 0,402 mmol) a la mezcla seguido de TBTU (34,5 mg, 0,107 mmol). Se añadió clorhidrato de 8-fluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (33,0 mg, 0,117 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se interrumpió con acetonitrilo al 50 %-agua. El material se purificó por HPLC prep. de fase inversa (acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético). Se retiró acetonitrilo de las fracciones mediante evaporación rotatoria. El extracto acuoso restante se hizo básico con bicarbonato sódico acuoso. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se secaron, MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 59 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 13,91 (s, 1H) 11,81 (s, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,48 (s, 2H) 7,26 - 7,41 (m, 1H) 7,06 - 7,18 (m, 1H) 5,58 (d, J = 16,79 Hz, 1H) 5,40 (d, J = 17,09 Hz, 1H) 4,55 (d, J = 12,51 Hz, 1H) 4,28 - 4,44 (m, 1H) 4,06-4,22 (m, 2H) 3,86 - 4,07 (m, 1H) 3,13-3,24 (m, 2H) 3,06 (t, J = 10,83 Hz, 1H) 2,98 (dd, J = 16,48, 8,24 Hz, 1H) 2,84 - 2,95 (m, 1H) 2,65 (t, J = 12,05 Hz, 1H) 2,33 - 2,48 (m, 1H) 1,93 (d, J = 10,07 Hz, 1H) 1,78 - 1,89 (m, 1H) 1,47 - 1,62 (m, 1H) 1,32 - 1,46 (m, 1H). EM de alta resolución m/e (M+H)<sup>+</sup> = 726,0337.



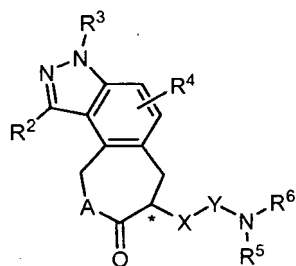
## Ejemplo 3



(S)-4-bromo-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidin-1-yl)etil)-6,-dihidro-3H-oxepino[3,4-e]indazol-8(10H)-ona. Se disolvió ácido (S)-2-(4-bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetrahidro-3H-oxepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (90 mg, 0,265 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (150  $\mu$ l, 0,861 mmol) a la mezcla, seguido de TBTU (94,5 mg, 0,294 mmol). Se añadió clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (90,3 mg, 0,341 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con agua. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se filtró. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético). Se retiró acetonitrilo de las fracciones mediante evaporación rotatoria. El extracto acuoso restante se hizo básico con bicarbonato sódico acuso. El material se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron  $MgSO_4$ , se filtraron y después se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 19 %. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13,98 (s, 1 H) 12,21 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 3,36 Hz, 1H) 8,05 (t, J = 6,87 Hz, 1H) 7,81 - 7,93 (m, 2 H) 7,70 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,57 (t, J = 7,63 Hz, 1 H) 6,38 (d, J = 14,65 Hz, 1 H) 6,00 (d, J = 14,95 Hz, 1 H) 4,98 (d, J = 13,12 Hz, 1 H) 4,48 - 4,56 (m, 2 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,54 - 3,67 (m, 1 H) 3,30 - 3,53 (m, 3 H) 3,04 - 3,16 (m, 1H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 2,36 (t, J = 11,14 Hz, 1H) 2,28 (t, J = 9,46 Hz, 1H) 1,91 - 2,04 (m, 1H) 1,77 - 1,90 (m, 1 H). E/M de alta resolución  $(M+H)^+ = 549,1132$ .

REIVINDICACIONES

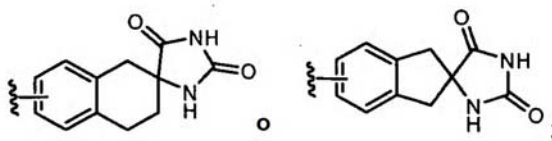
1. Un compuesto de Fórmula I



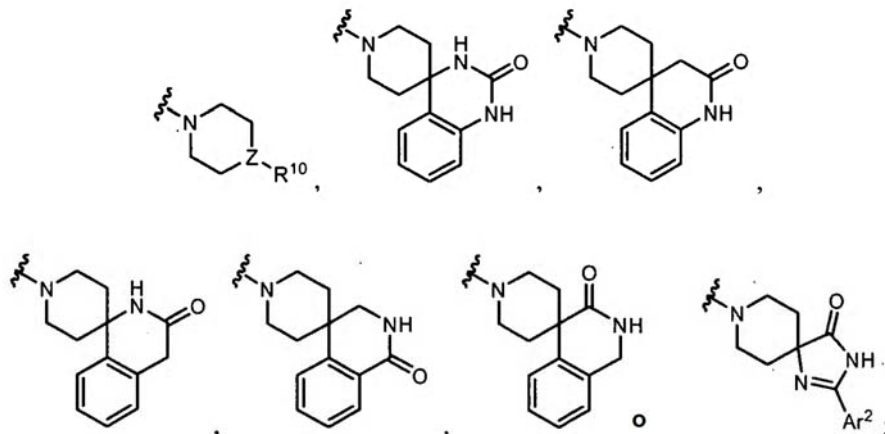
I

en la que:

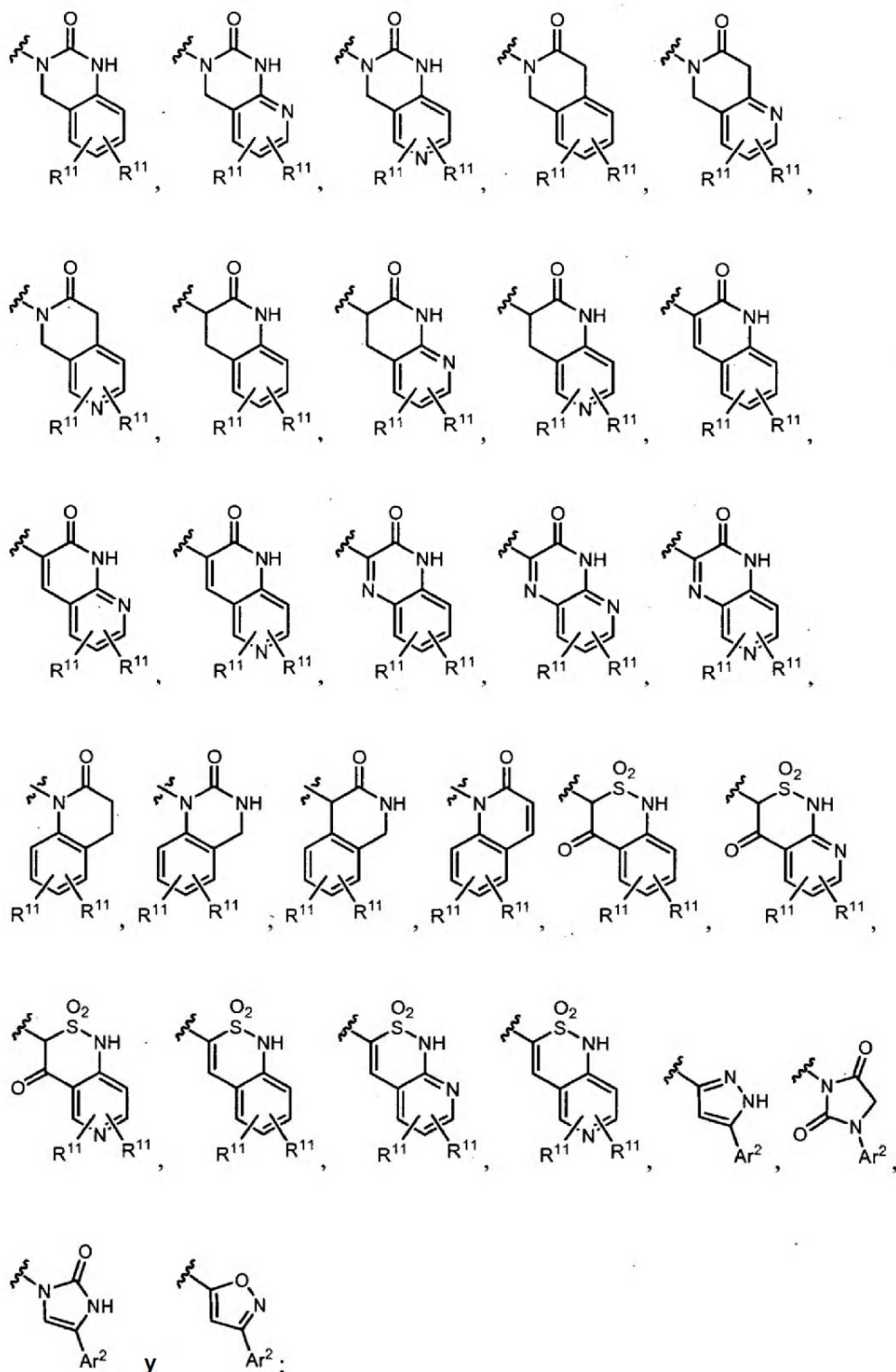
- 5 A es O o NR<sup>1</sup> con la condición de que cuando A sea NR<sup>1</sup> entonces R<sup>2</sup> no sea hidrógeno;  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>(cicloalquilo C<sub>1-7</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>(Ar<sup>1</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>(NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>), N-(R<sup>9</sup>)-pirrolidinilo o N-(R<sup>9</sup>)-piperidinilo;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>;  
 10 R<sup>4</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,



o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> tomados juntos son



- 15 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o  
 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> tomados juntos se seleccionan entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, N-(R<sup>9</sup>)-piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;  
 20 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>10</sup> es fenilo, naftilo, piridinilo, N-óxido de piridinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, isoquinolinilo o N-óxido de isoquinolinilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo y fenilo;  
 o R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Ar^1$  es fenilo, naftilo, piridinilo o imidazolilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

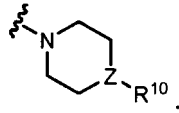
5  $Ar^2$  es fenilo, naftilo o piridinilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

X-Y es aminocarbonilo, oxicarbonilo, metilencarbonilo, etileno o amino(ciano)iminometilo;

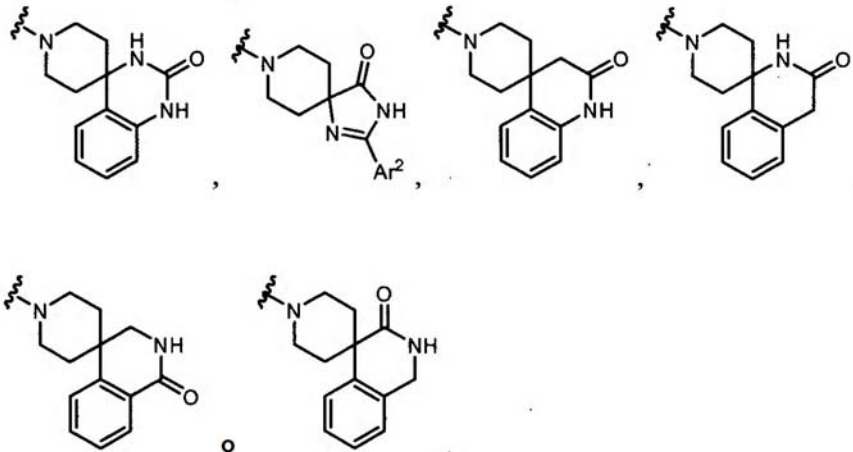
Z es N o CH; y

10 el carbono que tiene el asterisco está en la configuración (S) o en la configuración (R); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

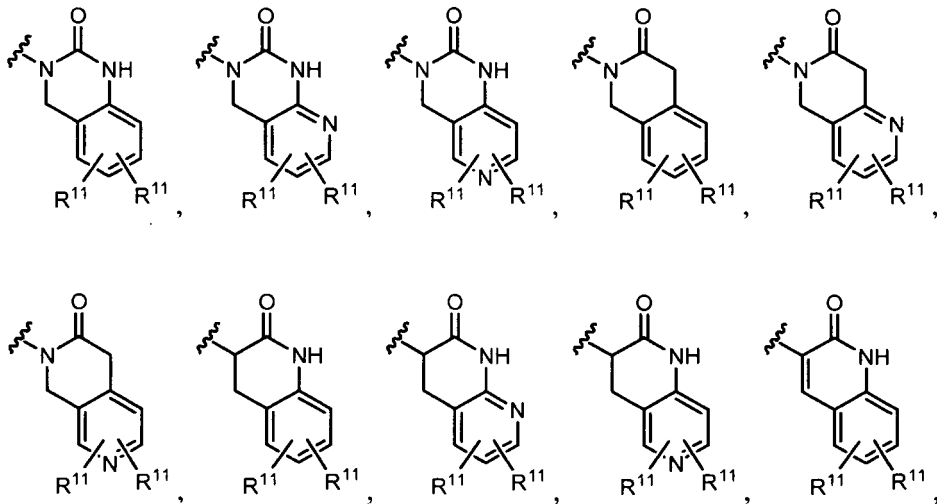
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el carbono que tiene el asterisco está en la configuración (S).
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es cloro, flúor o metilo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> tomados juntos son

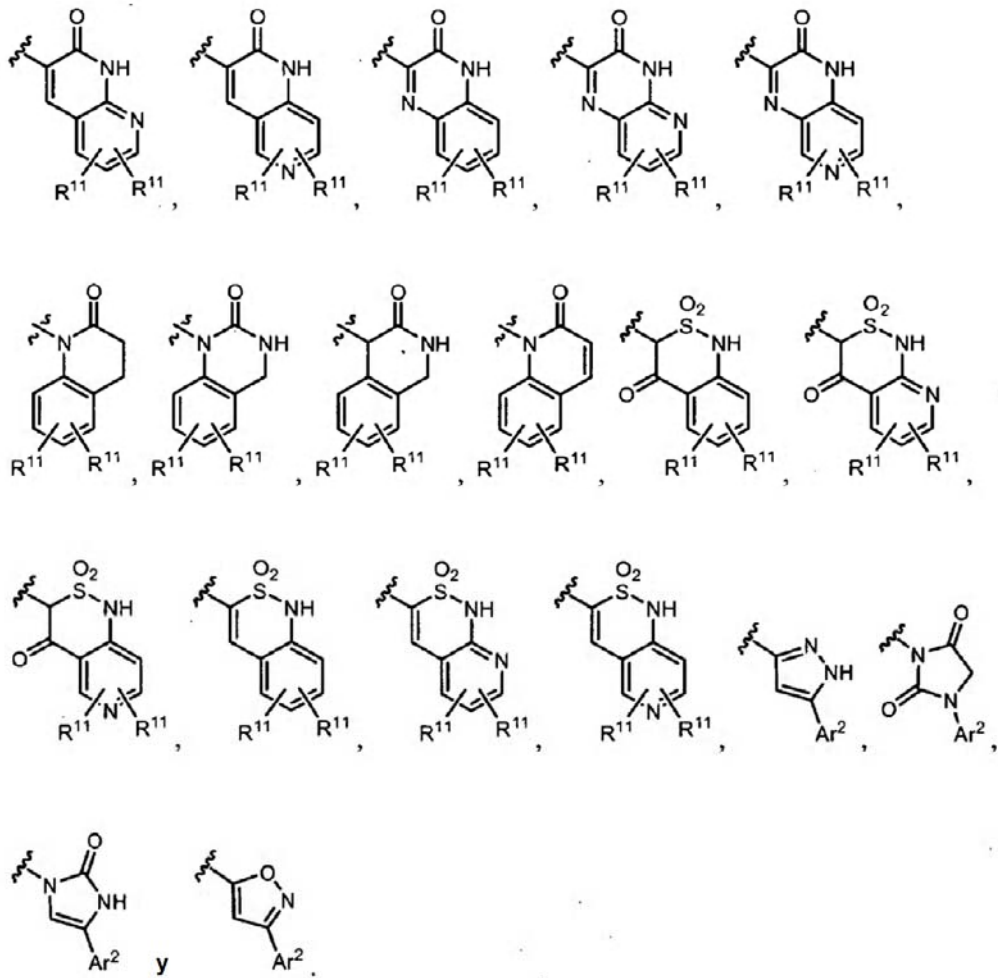


5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> tomado en su conjunto es



6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en





7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>11</sup> es hidrógeno, cloro, flúor o metilo.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es CH.
9. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la migraña.