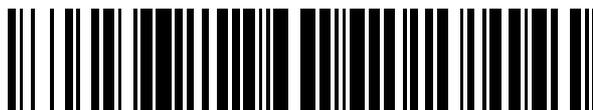


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 779**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09730504 .9**

96 Fecha de presentación: **03.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2271640**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2011**

54 Título: **Derivados de piperidina como antagonistas del receptor de CGRP**

30 Prioridad:

**11.04.2008 US 44198 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**13.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**13.12.2012**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**LUO, GUANGLIN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 392 779 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

Derivados de piperidina como antagonistas del receptor de CGRP

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/044198 presentada el 11 de abril de 2008.

**Antecedentes de la invención**

10 La divulgación se refiere en general a los nuevos compuestos de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas del receptor de CGRP. La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas y procedimientos para usar los compuestos en el tratamiento de trastornos relacionados con CGRP incluyendo migrañas, vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos asociados con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 El péptido relacionado con gen de 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 difieren en uno y tres aminoácidos en ratas y seres humanos, respectivamente. El péptido se distribuye ampliamente tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el central (SNC), localizado principalmente en neuronas sensoriales aferentes y centrales, y presenta varios efectos biológicos, incluyendo vasodilatación.

20 Cuando se libera de la célula, el CGRP se une a receptores acoplados a proteína G de superficie celular específicos y ejerce su acción biológica predominantemente mediante activación de la 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, CGRP1 y CGRP2, basándose en las propiedades antagonistas del fragmento peptídico CGRP (8-37) y la capacidad de análogos lineales de CGRP para activar receptores CGRP2 (Juaneda, C. y col. TIPS 2000, 21, 432-438). Sin embargo, existe una falta de pruebas moleculares para el receptor CGRP2 (Brain, S. D. y col, TIPS 2002, 23, 51-53). El receptor CGRP1 tiene tres componentes: (i) un receptor de tipo receptor de calcitonina de 7 transmembranas (CRLR); (ii) la proteína modificadora de la actividad receptora transmembrana sencilla de tipo uno (RAMP1); 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 la unión del ligando con el receptor de CGRP (McLatchie, L. M. y col, Nature 1998, 393, 333-339). Se requiere RCP para la transducción de señales (Evans B. N. y col., J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43). Hay diferencias específicas de especie conocidas en la unión de moléculas pequeñas antagonistas del receptor de CGRP viéndose normalmente mayor afinidad para el 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 de aminoácido Trp74 es responsable del fenotipo del receptor humano (Mallee y col. J Biol Chem 2002, 277, 14294-8).

40 Se ha postulado que los inhibidores en el nivel del receptor para CGRP son útiles en afecciones patofisiológicas en las que se ha producido activación excesiva del receptor de CGRP. Algunas de estas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea histamínica y otras cefaleas, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos de la menopausia y asma. La activación del receptor de CGRP se ha implicado en la patogenia de la 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 antimigrañosos devuelven los niveles de CGRP a los normales coincidiendo con un alivio de la cefalea (Gallai V. y col. Cephalalgia 1995; 15: 384-90). Los que padecen migrañas muestran niveles basales de CGRP elevados en comparación con los controles (Ashina M, y col., Pain 2000, 86(1-2):133-8.2000). La infusión de CGRP intravenoso produce cefalea duradera en los que padecen migrañas (Lassen LH, y col. Cephalalgia 2002 Feb; 22(1):54-61). Los estudios preclínicos en perros y ratas 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 nuevo tratamiento para la migraña que evita las desventajas cardiovasculares de vasoconstricción activa asociada con agonistas de 5-HT1B/1D no selectivos, "triptanos" (por ejemplo, sumatriptán).

55 Los antagonistas de CGRP han mostrado eficacia en ensayos clínicos humanos. Véase Davis CD, Xu C. Curr Top Med Chem. 2008 8(16):1468-79; Benemei S, Nicoletti P, Capone JG, Geppetti P. Curr Opin Pharmacol. 2009 9(1):9-14. Epub 20 Ene 2009; Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Lancet. 2008 372:2115. Epub 25 Nov 2008; Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; Neurology 2008 70:1304. Epub 3 Oct 2007.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son nuevos e inhiben CGRP. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o

más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

Se han desvelados antagonistas de receptor de CGRP en las publicaciones de PCT WO 2004/092166, WO 2004/092168, WO 2007/120590 y WO 2006/052378 así como en Medicinal Chemistry Letters vol. 18, 2007, 755-758.

### Breve descripción de las figuras

Figura 1. Análisis de Saturación de  $[^{125}\text{I}]$ -CGRP/Scatchard. Saturación de  $[^{125}\text{I}]$ -CGRP usando membranas de SK-N-MC en ausencia (cuadrados rellenos) y presencia (todos los demás) de antagonista de CGRP ejemplo 20. El inserto representa una representación de Scatchard de los mismos datos.

Figura 2. Análisis de Antagonismo Funcional/Schild. Respuesta a dosis de CGRP (producción de AMPc estimulada) en células SK-N-MC en ausencia (cuadrados abiertos) y presencia (todos los demás) de concentraciones crecientes (de izquierda a derecha, 0,3 a 24 nM) del antagonista de CGRP ejemplo 20.

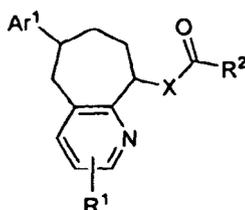
Figura 3. Validación Directa de Flujo Sanguíneo Facial como un Sustituto de Dilatación Arterial Intracraneal en la Rata. El suministro intravenoso de  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  i.v. induce aumentos porcentuales comparables (100-120 % de la línea basal) en el diámetro de la arteria meníngea media de la rata y flujo sanguíneo facial de la rata (barras rayadas izquierda y derecha, respectivamente). El pretratamiento con el antagonista peptídico CGRP(8-37) produce una inhibición del 50 % de la administración de  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  i.v. posterior para ambas medidas (barras rellenas). El diámetro de arterias intracraneales y el flujo sanguíneo facial se midieron simultáneamente en cada animal (n = 5 ratas). Los datos son la media  $\pm$  etm \* p < 0,05, \*\* p < 0,01 frente a  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  correspondiente solamente.

Figura 4. Respuesta a Dosis para  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  del Flujo Sanguíneo Facial de Láser Doppler de Primate no Humano. El suministro de  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  (i.v.) induce el aumento dependiente de dosis del flujo sanguíneo facial de láser Doppler en primates no humanos (por ejemplo, tití común). Los animales (n= 6) recibieron dosis crecientes de  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  a intervalos de 30 min. Los datos son el % de cambio máximo desde la línea basal  $\pm$  etm, sirviendo cada animal como su propio control.

### Descripción de la invención

La invención abarca una serie de compuestos antagonistas de CGRP incluyendo sales, composiciones farmacéuticamente aceptables, procedimientos para prepararlos y dichos compuestos para su uso en tratamiento terapéutico.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I

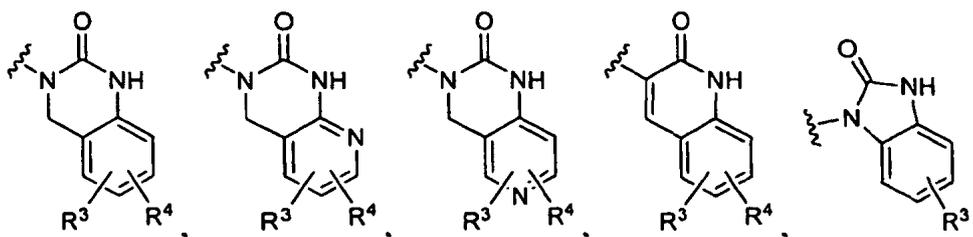


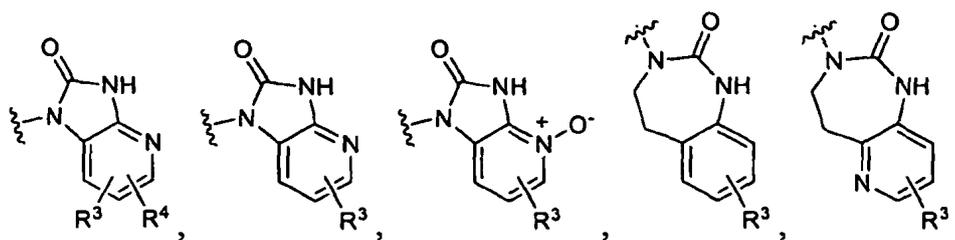
I

en la que:

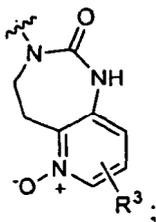
$\text{R}^1$  es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquil $\text{SO}_2$ , amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino o morfolino;

$\text{R}^2$  es N-piperidino y está sustituido en 4 con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por

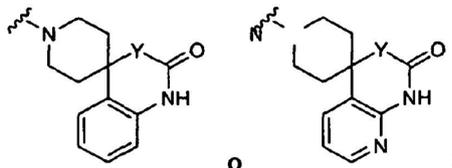




y



o R<sup>2</sup> es



5

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO<sub>2</sub>;

10

X es O, CH<sub>2</sub> o NH; y

Y es un enlace, O, CH<sub>2</sub> o NH;

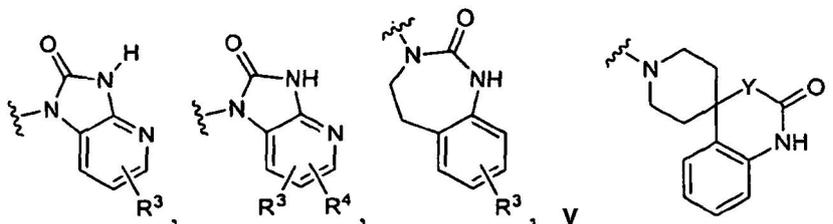
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, amino, alquilamino o dialquilamino;

15

R<sup>2</sup> es N-piperidinilo sustituido en 4 con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por



20

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o halo;

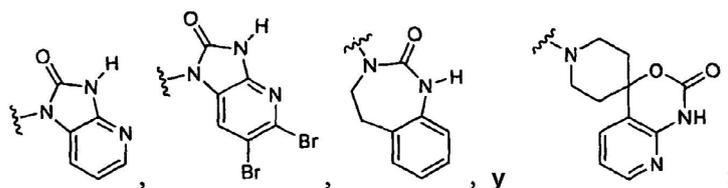
Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo;

X es O, CH<sub>2</sub> o NH;

e Y es O;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

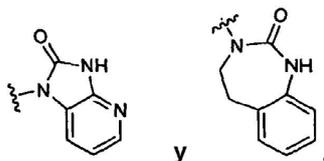
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, amino, dimetilamino o t-butilamino; R<sup>2</sup> es N-piperidinilo sustituido en 4 con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por



Ar<sup>1</sup> es fenilo o difluorofenilo; X es O, CH<sub>2</sub>, o NH; e Y es O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o ciano.

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en el que R<sup>2</sup> es N-piperidinilo y está sustituido con 4 sustituyente seleccionado de

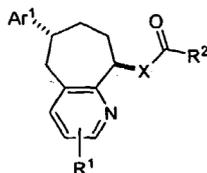


Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 2 sustituyentes halo.

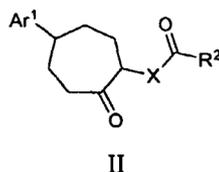
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que Ar<sup>1</sup> es 2,3-difluorofenilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en el X es O.

- 10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I con la estereoquímica siguiente

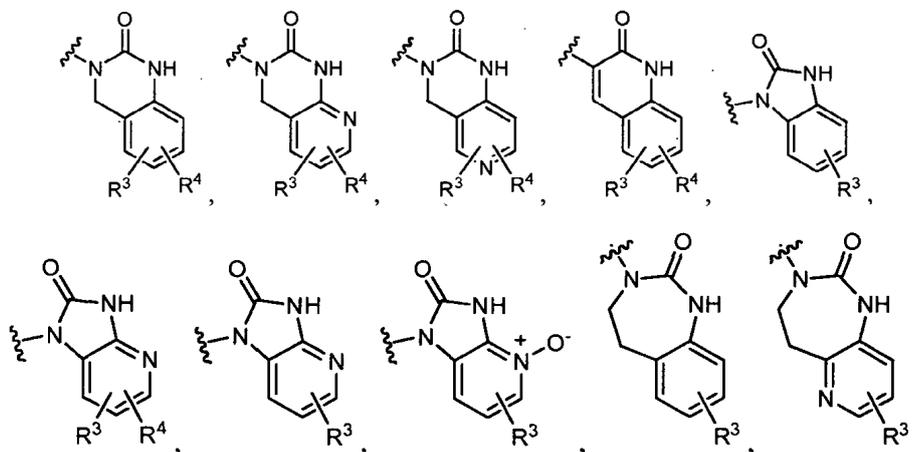


Otro aspecto es un compuesto de fórmula II

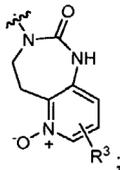


en la que:

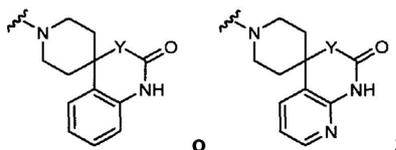
- 15 R<sup>2</sup> es N-piperidinilo y está sustituido en 4 con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por



y



o R<sup>2</sup> es



5

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

10 X es O, CH<sub>2</sub> o NR<sup>3</sup>;

Y es un enlace, metileno, O o NR<sup>3</sup>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El alcance de cualquier caso de una variable, incluidos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, AR<sup>1</sup>, X, e Y, se puede usar de forma independiente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

15

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los significados siguientes. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 6 carbonos, preferentemente de 1 a 3 carbonos. "Alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo sustituido con monohalo a alquilo sustituido con perhalo. "Ariilo" incluye sistemas de anillo 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)-. "Oxycarbonilo" significa -OC(=O)-. "Metilencarbonilo" significa -CH<sub>2</sub>C(=O)-. "Amino(ciano)iminometilo" significa -NHC(=NCN)-. Los términos parentéticos y multiparentéticos están destinados a aclarar las relaciones de unión a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

20

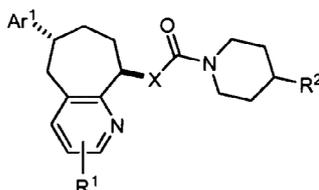
25

La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad o toxicidad fisiológica de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos comercialmente disponibles. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amoniaco, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

30

35

Algunos compuestos de la invención pueden existir en formas estereoisoméricas, un ejemplo de los cuales se muestra a continuación. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas tautoméricas de los compuestos.



40

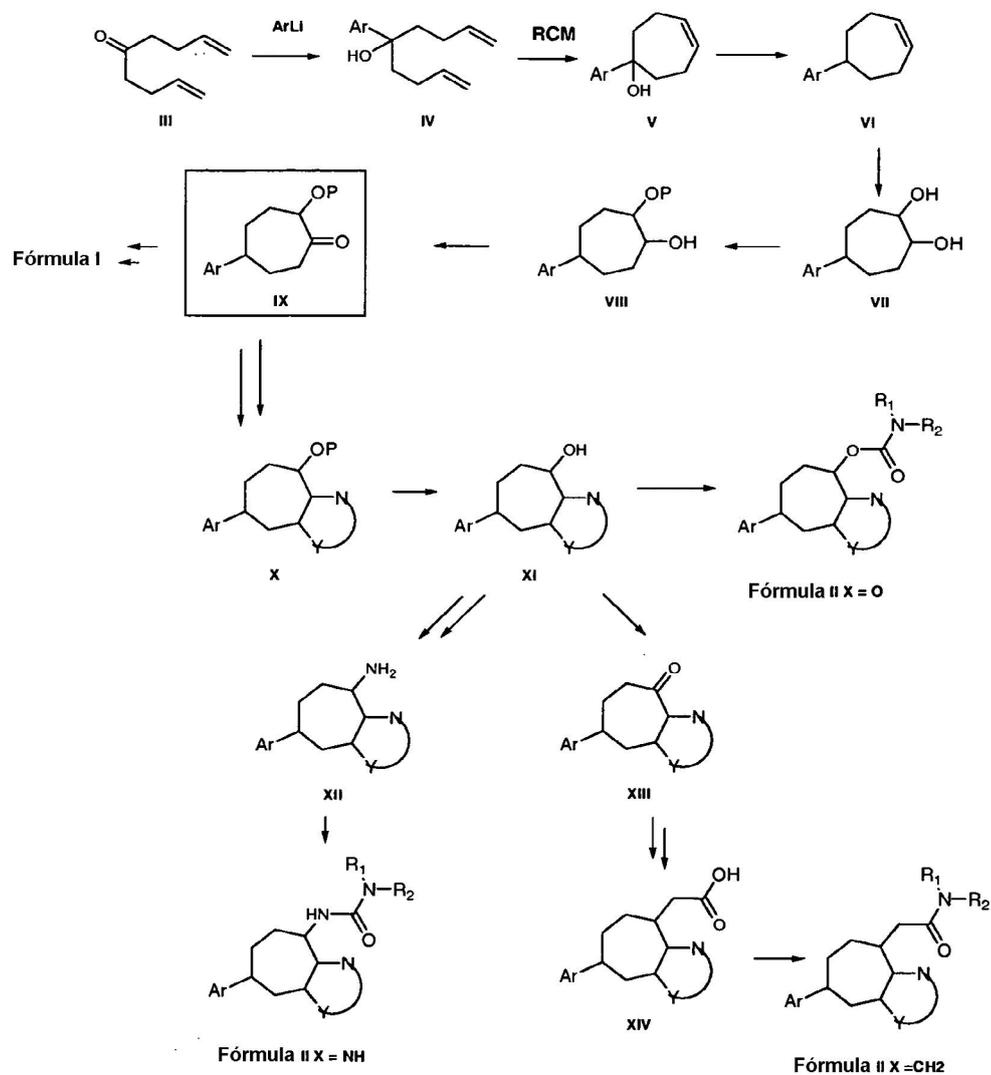
### Procedimientos de síntesis

Los compuestos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluidos los descritos más adelante e incluidas variaciones dentro de la experiencia en la técnica. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermedios se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica usando materiales disponibles fácilmente. Los procedimientos siguientes son para fines ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que hay una serie de procedimientos disponibles para la síntesis de estos compuestos y que su síntesis no está limitada a los procedimientos proporcionados en los ejemplos siguientes. Dentro de la experiencia en la técnica hay variaciones de los compuestos y los procedimientos para fabricarlos que no se han ilustrado. Las variables que describen fórmulas estructurales generales y características en los esquemas sintéticos son distintas de, y no deben confundirse con, las variables en las reivindicaciones o el resto de la especificación. Estas variables sólo están destinadas a ilustrar cómo preparar algunos de los compuestos de la invención.

En general, las abreviaturas usadas en los esquemas siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria y los ejemplos son como se define a continuación: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio-aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente o tr para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminetetraacético; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "NF" para CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

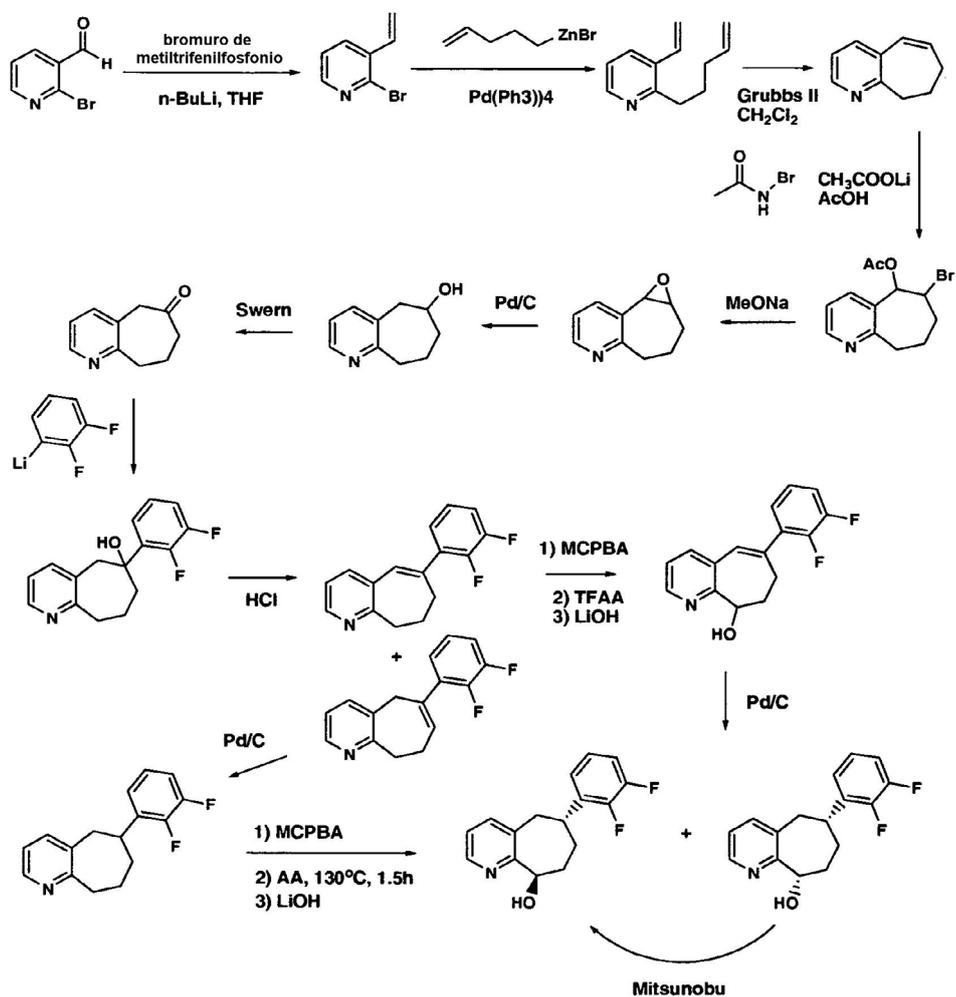
Los esquemas siguientes son ejemplos de procedimientos que se pueden usar para preparar compuestos de fórmula I. La síntesis descrita en el Esquema I comienza con el compuesto III, un compuesto conocido en la literatura preparado a partir de materiales disponibles comercialmente en una etapa. La reacción de III con un reactivo de metal de arilo tal como ArLi o ArMgX puede generar IV, que puede formar V bajo metátesis del cierre anular (RCM). El alcohol terciario V se puede deshidroxilar a alqueno VI, que, en las condiciones de dihidroxilación estándar pueden dar el diol VII. La monoprotección del diol puede dar VIII, que se puede oxidar para dar la hidroxicetona IX protegida. Las reacciones convencionales que modifican el alcohol, la cetona o el carbono alfa pueden conducir a compuestos adicionales de Fórmula I. Como alternativa, IX se puede modificar para generar diversos derivados de heterocicloheptano condensados como X. La desprotección puede dar el correspondiente alcohol XI, que se puede activar y reaccionar con diferentes aminas para dar el compuesto de Fórmula II con X=O. XI también se puede oxidar en la cetona XIII, Seguido de reducción por elongación de carbono (Wittig) e hidrólisis en el ácido XIV, que, mediante formación de amida, puede conducir a los compuestos de Fórmula II con X=CH<sub>2</sub>. Como alternativa, el alcohol XI se puede convertir en las aminas, seguido de formación de urea en el compuesto de Fórmula II con X=NH. El esquema 2 proporciona un procedimiento alternativo para fabricar compuestos de fórmula I. Este procedimiento usa una ciclación de Grubbs, seguida de transformación en la cetona, que se puede introducir después en un resto arilo. Una elaboración adicional conduce al alcohol que se puede transformar después mediante procedimientos conocidos en la técnica.

## Esquema 1



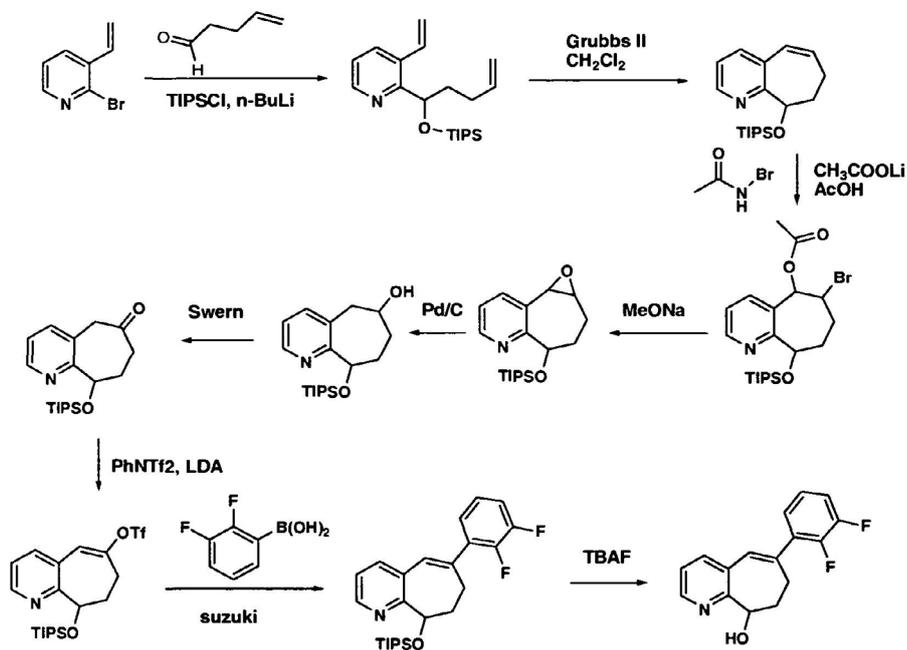
El esquema 2 describe algunos procedimientos para generar el anillo de cicloheptano condensado a una estructura de anillo pirido usando ciclación de Grubbs. Una elaboración adicional genera compuestos de fórmula (I).

## Esquema 2



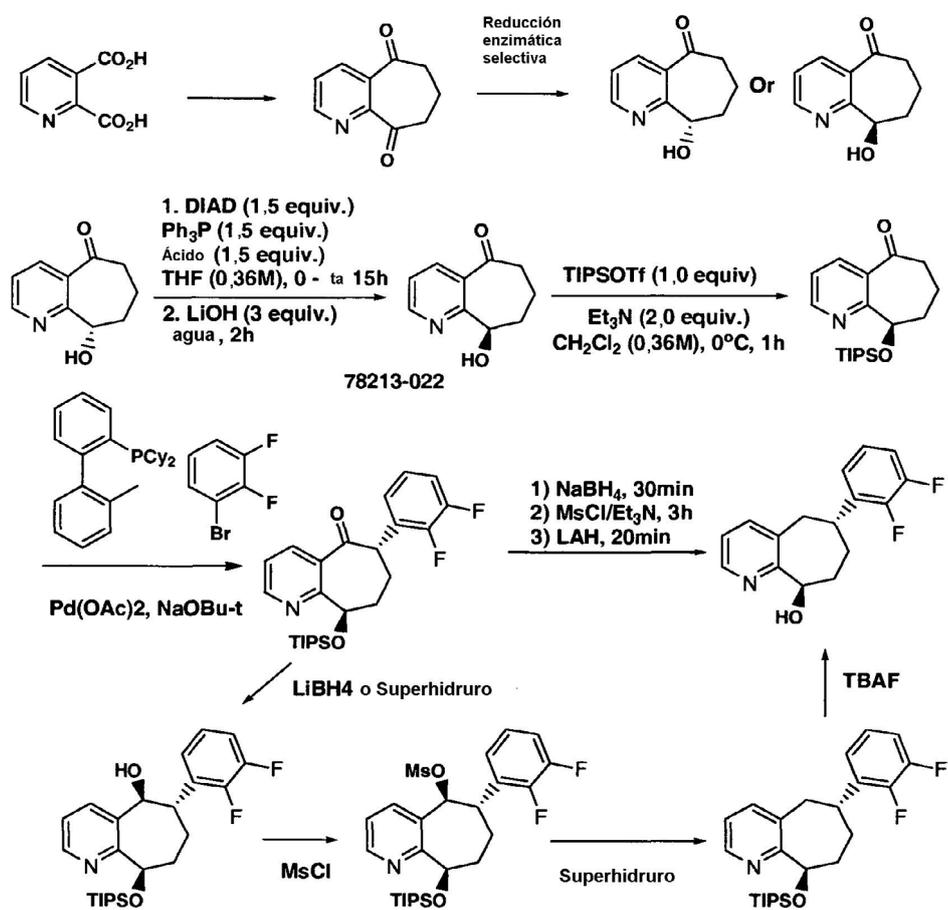
El esquema 3 describe procedimientos alternativos para generar el anillo de cicloheptano condensado a una estructura de anillo pirido usando ciclación de Grubbs. Una elaboración adicional genera compuestos de fórmula (I).

Esquema 3



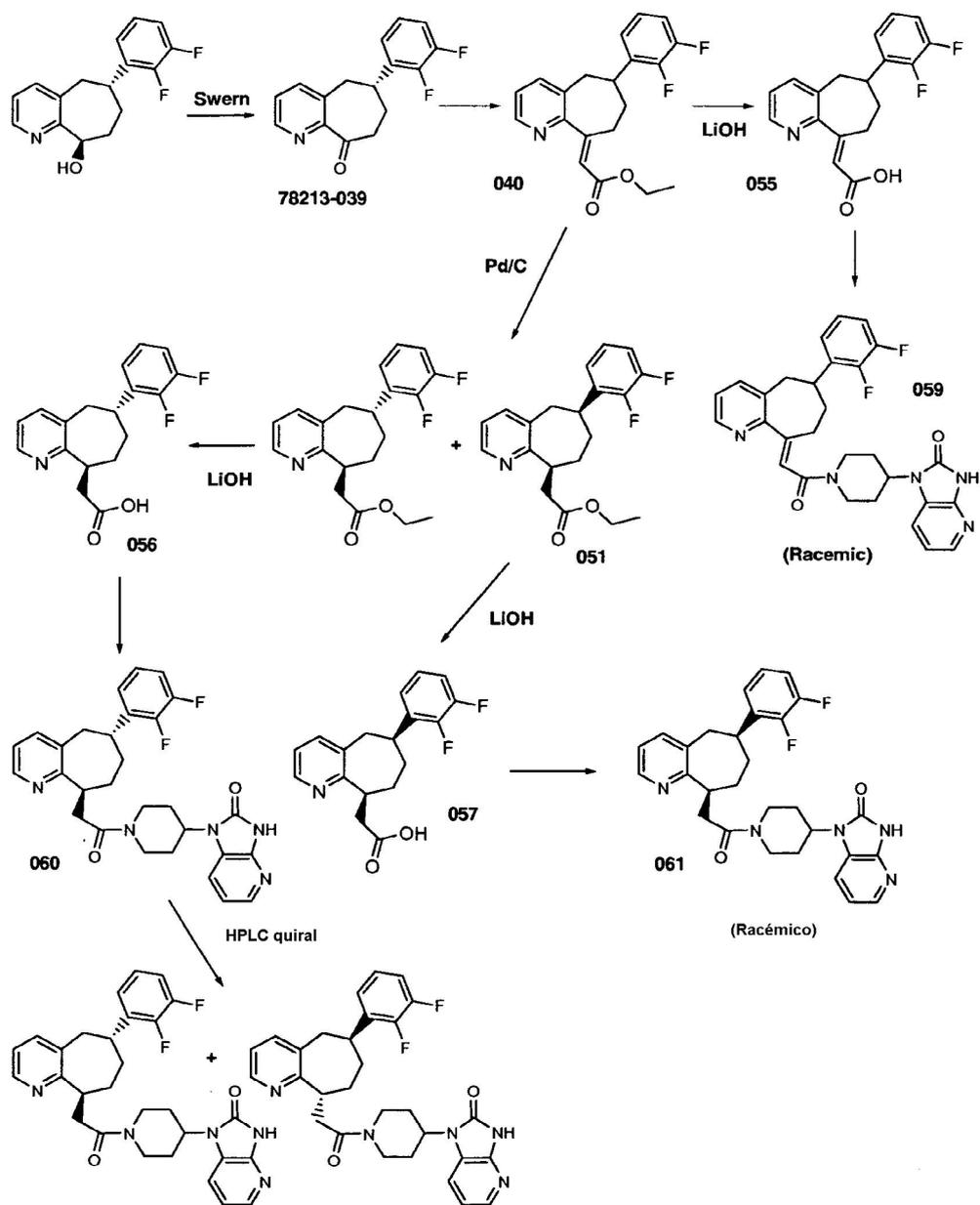
5 El esquema 2 describen un procedimiento alternativo para generar el anillo de cicloheptano condensado a una estructura de anillo pirido seguido de reducción selectiva del intermedio diceto. Una elaboración adicional genera compuestos de fórmula (I).

Esquema 4



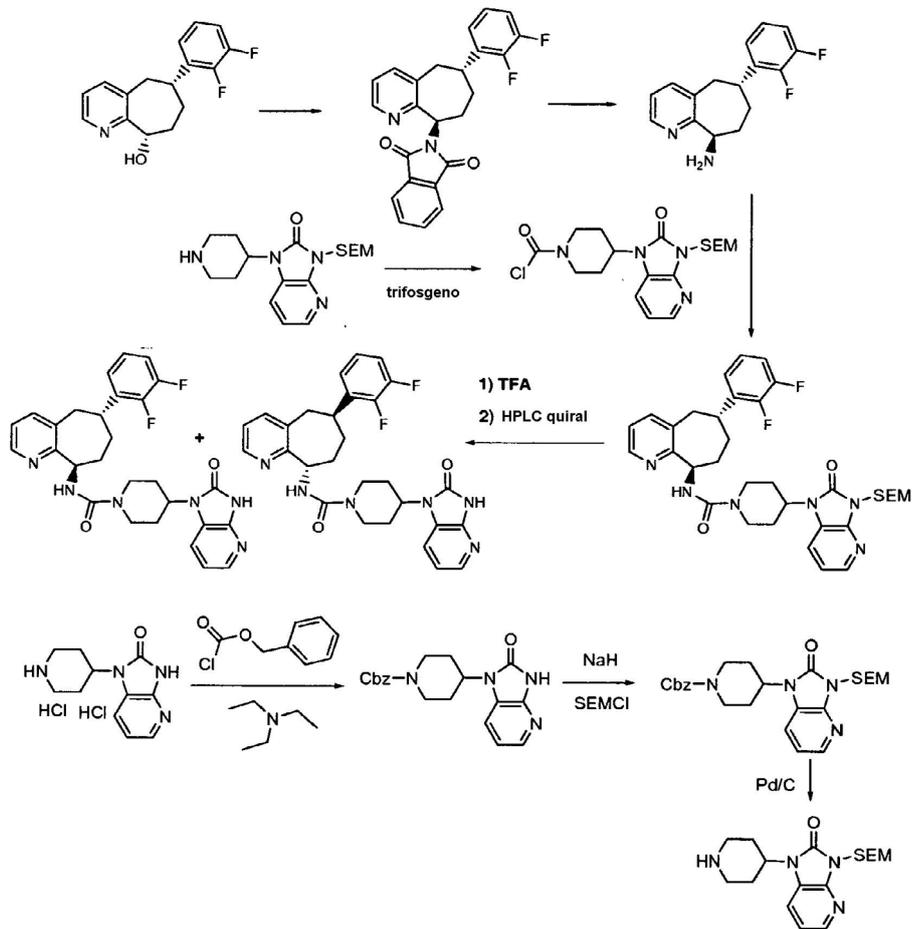
El esquema 5 describe un procedimiento para generar compuestos de fórmula I con un engarce de carbono con el núcleo de pirododicloheptano condensado.

Esquema 5



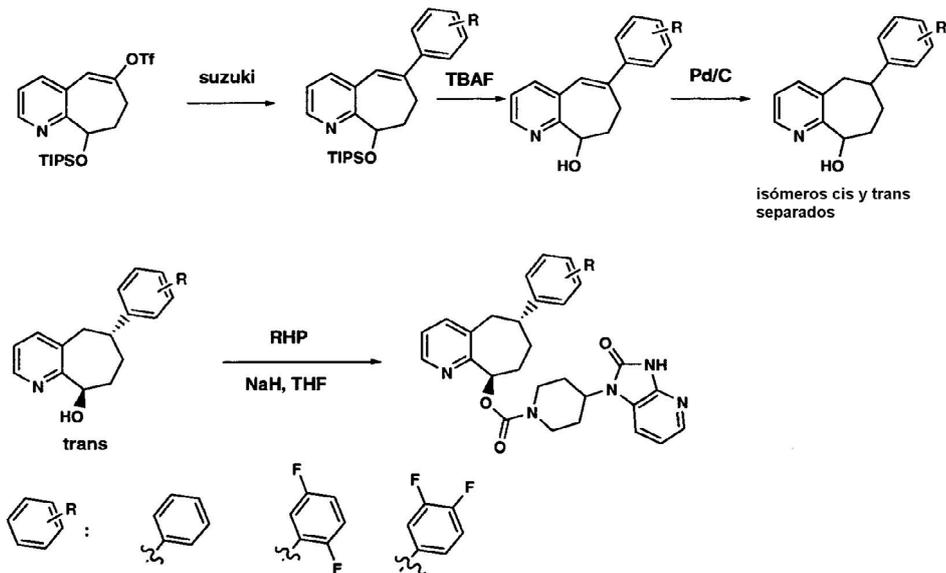
El esquema 6 describe algunos procedimientos para generar sustituyentes adicionales en el núcleo de pirododicicloheptano condensado. Una elaboración adicional genera compuestos de fórmula (I).

Esquema 6



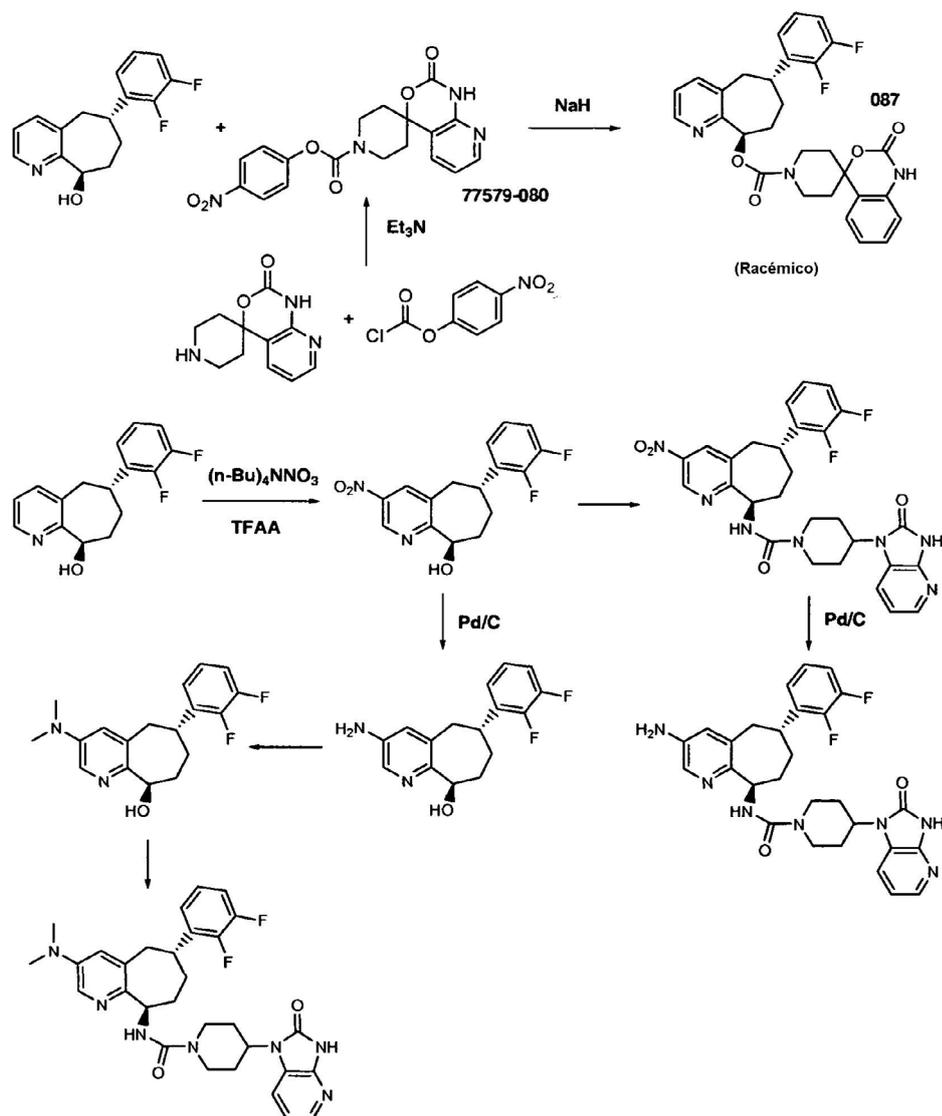
El esquema 7 describe algunos procedimientos para generar sustituyentes arilo adicionales en el núcleo de pirododicicloheptano condensado. Una elaboración adicional genera compuestos de fórmula (I).

Esquema 7



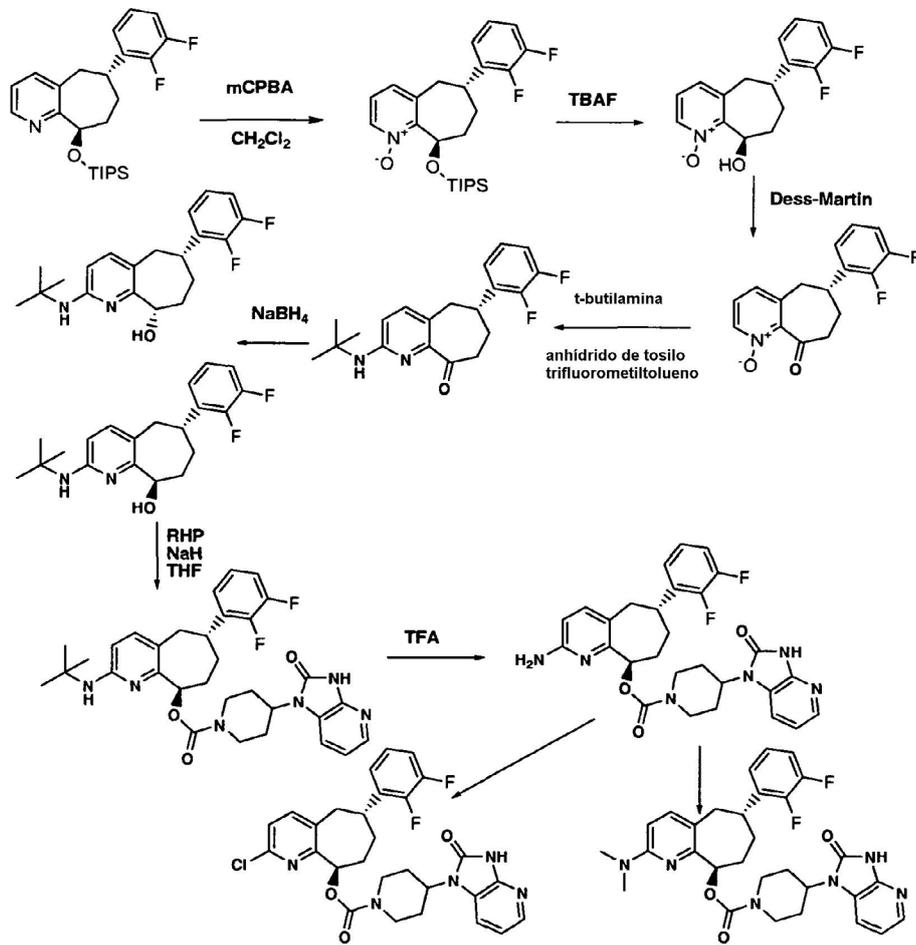
5 El esquema 8 describe algunos procedimientos para generar sustituyentes adicionales unidos a nitrógeno en el núcleo de pirododicicloheptano condensado. Una elaboración adicional genera compuestos de fórmula (I).

Esquema 8



El esquema 9 describe algunos procedimientos para generar análogos de N-óxido del núcleo de pirododicloheptano. Una elaboración adicional genera compuestos de fórmula (I).

Esquema 9



## Procedimientos Biológicos

Farmacología *in vitro*

*Cultivo Tisular.* Se cultivaron células SK-N-MC a 37 °C en un 5 % de CO<sub>2</sub> como una monocapa en medio que consistía en MEM con sales de Earle y L-glutamina (Invitrogen) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Invitrogen).

*Preparación de Membranas.* Se prepararon membranas en bruto a partir de células SK-N-MC que expresaban receptores de CGRP. 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 consistente 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 homogenizaron usando un poltrón. Los homogeneizados se centrifugaron a 32.000 x g durante 30 min. Los sedimentos se resuspendieron en tampón de lisis hipotónico frío con cóctel inhibidor de proteasa de mamífero 0,1 % (Sigma) y se ensayaron con respecto a concentración de proteínas. El homogeneizado de SK-N-MC se separó en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

*Ensayo de Unión de Radioligando.* Los compuestos de la invención se solubilizaron y se pasaron a través de 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, Triton X-100 0,005 %) y se transfirieron (volumen 50 µl) a placas de ensayo de 96 pocillos. Se diluyó [<sup>125</sup>I]-CGRP (GE Healthcare o Perkin-Elmer) a 72 pM en tampón de ensayo y se añadió un volumen de 50 µl a cada pocillo. Las membranas de SK-N-MC se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo con cóctel inhibidor de proteasa de mamífero 0,1 % nuevo (Sigma) y se volvieron a homogeneizar. Se añadió homogeneizado de SK-N-MC (7 µg/pocillo) en un volumen de 100 µl. Las placas de ensayo se incubaron después a temperatura ambiente durante 2 h. Los ensayos se detuvieron mediante adición de tampón de lavado frío en exceso (Tris-Cl 50 mM pH 7,5, BSA 0,1 %) seguido inmediatamente de filtrado a través de filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) previamente empapados en PEI 0,5 %. La unión no específica se definió con beta-CGRP 1 µM (Bachem). Se determinó la radiactividad unida a proteína usando un contador gamma o de centelleo. Los datos resultantes se analizaron usando una ecuación de unión competitiva de cuatro parámetros (XLfit v2.0) y la Cl<sub>50</sub> se definió como la concentración de un compuesto de la invención requerida para desplazar el 50 % de la unión de radioligando. La concentración de ensayo final de [<sup>125</sup>I]-CGRP fue de 18 pM. La Kd media para [<sup>125</sup>I]-CGRP es 25,4 pM. Todos los compuestos de la invención se evaluaron en al menos dos experimentos separados. Véase la tabla 1 para un sumario de los datos.

Tabla 1. Unión de CGRP humano

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> del receptor de CGRP humano (nM)
1	2,86
2	0,23
3	1,25
4	0,44
5	4,04
6	0,89
7	>100
8	1,60
9	>1000
10	8,89
11	4,14
12	7,41
13	1,55
14	0,25
15	0,98
16	6,96
17	0,80

(continuación)

Ejemplo	CI50 del receptor de CGRP humano (nM)
18	0,78
19	0,76
20	0,12
21	0,12

5 *Análisis de Saturación/Scatchard.* La naturaleza de la interacción entre el péptido CGRP humano y el ejemplo 20 se estudió en detalle usando experimentos de unión de saturación. La unión de concentraciones crecientes de [<sup>125</sup>I]-CGRP a membranas celulares de SK-N-MC se midió en ausencia (condición de control) y en presencia del ejemplo 20 300 pM y 600 pM. Se analizaron los datos de saturación usando una ecuación de unión a un sitio para estimar la constante de disociación en equilibrio aparente ( $K_d$ ) y el número máximo de sitios de unión ( $B_{m\acute{a}x}$ ) (Prizm v4.0, Graphpad). Se midió y comparó el impacto de la adición del ejemplo 20 a los parámetros de unión ( $K_d$ ,  $B_{m\acute{a}x}$ ) de la unión de [<sup>125</sup>I]-CGRP. El ejemplo 20 aumentó de forma dependiente de dosis la  $K_d$  de la unión de [<sup>125</sup>I]-CGRP, sin cambiar significativamente los sitios de unión máximos de la unión de [<sup>125</sup>I]-CGRP ( $B_{m\acute{a}x}$ ). Esto es indicativo de un mecanismo competitivo de inhibición de la unión de [<sup>125</sup>I]-CGRP mediante el ejemplo 20. El ejemplo 20 se evaluó en 3 experimentos separados (para un conjunto de datos representativos, véase la Figura 1. Análisis de Saturación/Scatchard de [<sup>125</sup>I]-CGRP).

15 *Análisis de Antagonismo funcional/Schild.* La estimulación agonista del complejo del receptor de CGRP conduce a producción de AMP cíclico (adenosín monofosfato 3'5'-cíclico) mediante activación dependiente de G de una adenilato ciclasa (Juaneda C y col., TIPS, 2000; 21:432-438). En consecuencia, los antagonistas del receptor de CGRP inhiben la formación de AMP cíclico inducida por CGRP en células SK-N-MC que expresan de forma nativa el complejo del receptor de CGRP (Doods H y col., Br J Pharmacol, 2000; 129(3): 420-423). El ejemplo 20 se evaluó con respecto a su capacidad para bloquear la formación de AMPc inducida por CGRP usando un kit de AMPc HTRF disponible en el mercado (número de catálogo 62AM2PEC, CisBio International). Se usó un formato de análisis de Schild, que permitía la investigación del mecanismo de antagonismo. En este formato la respuesta a dosis de la producción de AMPc estimulada por CGRP se generó solamente con CGRP y en presencia de diversas concentraciones del ejemplo 20. Brevemente, el ejemplo 20 se preincubó con células SK-N-MC durante 15 minutos. Se añadieron diversas concentraciones de CGRP y se permitió que las células se incubaran durante 30 min a temperatura ambiente. Las células se lisaron con reactivo de lisis y se determinaron las concentraciones de AMPc mediante HTRF de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se evaluó una curva patrón usando cantidades conocidas de AMPc en paralelo para permitir la conversión de la relación de HTRF a nM de AMPc. Las curvas resultantes se evaluaron después usando una ecuación de Gaddum/Schild de forma individual y con ajuste global (Prizm v4.0, Graphpad). El ejemplo 20 provocó un desplazamiento a la derecha en la CE50 de CGRP, sin alterar la respuesta máxima. Para obtener un ajuste global se compartieron los siguientes parámetros (superior, inferior, logCE50, Pendiente de Hill y pA2) y todas las curvas se ajustaron simultáneamente. Los ajustes globales para dos experimentos separados usando pendientes de Schild no restringidas produjeron valores de pendiente de Schild de 1,17 y 0,8, coherentes con la pendiente de Schild esperada de ~1 para antagonistas competitivos sencillos (para la metodología véase Moltulsky y col., 2003, Graphpad Software Inc.). La  $K_b$  media para ambos conjuntos de datos del ejemplo 20 (usando pendiente de Schild de 1) es  $247 \pm 40$  pM (para un conjunto de datos de ajuste global representativo para el ejemplo 20 representado con pendiente de Schild de 1, véase Figura 2. Análisis de Antagonismo Funcional/Schild).

*Procedimiento No Terminal para Evaluar la Eficacia In Vivo de Moléculas Pequeñas Antagonistas del Receptor de CGRP en Mamíferos*

40 *Visión de conjunto.* Se ha propuesto el bloqueo de la cascada de acontecimientos inducida por péptido relacionado con gen de calcitonina (CGRP), incluyendo vasodilatación neurogénica de arterias intracraneales, como un tratamiento para la migraña (Edvinsson y col CNS Drugs 2001 15: 745; Benemei y col Curr Opin Pharmacol 2009 9: 9), sin embargo, las nuevas moléculas pequeñas antagonistas del receptor de CGRP han mostrado diferencias específicas de especie con relativamente poca actividad en roedores (Mallee y col. J Biol Chem 2002 277: 14294) que requieren nuevos modelos para evaluar la eficacia *in vivo*. Los primates no humanos (por ejemplo, titi) son los únicos animales que se sabe que tienen farmacología del receptor de CGRP de tipo humano conferida por la presencia del resto de aminoácido específico (Trp74) en su secuencia de RAMP1 que es responsable del fenotipo del receptor humano (Mallee y col. J Biol Chem 2002 277: 14294). Puesto que los modelos actuales de migraña usan principalmente ratas (Escott y col. Brain Res 1995 669: 93; Williamson y col. Cephalalgia 1997 17:525), o son procedimientos invasivos terminales en primates (Doods y col. Br J Pharmacol 2000 129: 420), se ha desarrollado un nuevo modelo de supervivencia no invasivo en primates no humanos para la evaluación de la eficacia *in vivo* de antagonistas del receptor de CGRP. Aunque se sabe que la activación del trigémino aumenta el flujo sanguíneo tanto intracraneal (Goadsby & Edvinsson, 1993) como facial (Doods y col., 2000), no se conocía la demostración de

una relación directa entre el flujo sanguíneo facial y la dilatación de arterias intracraneales realizada en los mismos animales. Por lo tanto, antes de iniciar estudios en primates no humanos, la medición por láser Doppler del flujo sanguíneo facial se validó directamente en la rata como un sustituto de la dilatación de las arterias intracraneales en estudios terminales que midieron tanto el diámetro de arterias intracraneales como cambios del flujo sanguíneo facial en los mismos animales (véase Figura 3. Validación Directa de Flujo Sanguíneo Facial como Sustituto de Dilatación de Arterias Intracraneales en la Rata). En ambas medidas, se indujeron aumentos comparables por CGRP i.v. y se bloquearon por el antagonista peptídico  $h\alpha$ CGRP(8-37). A continuación, el procedimiento de cambios inducidos por CGRP i.v. en el flujo sanguíneo facial se validó como un modelo de recuperación en ratas anestesiadas con isoflurano usando  $h\alpha$ CGRP(8-37). Este procedimiento de supervivencia de roedores se estableció después en primates no humanos y se completó un estudio de respuesta a dosis que caracterizaba la actividad de CGRP i.v. (véase Figura 4. Respuesta a dosis para  $h\alpha$ CGRP del Flujo Sanguíneo Facial de Láser Doppler de Primate No Humano). Se usaron péptidos y moléculas pequeñas antagonistas del receptor de CGRP para validar el modelo de primate no humano. El pretratamiento con moléculas pequeñas antagonistas o  $h\alpha$ CGRP(8-37) inhibió de forma dependiente de dosis los aumentos estimulados por CGRP i.v. del flujo sanguíneo facial en primates (véase Tabla 2. Inhibición de aumento inducido por CGRP del Flujo Sanguíneo Facial de Láser Doppler en el Primate no Humano (por ejemplo, Tití Común)). El tratamiento posterior de antagonistas también invirtió los aumentos inducidos por CGRP del flujo sanguíneo facial (no mostrado). Este modelo de supervivencia proporciona un nuevo procedimiento de recuperación no invasivo para evaluar los efectos profilácticos y abortivos de antagonistas del receptor de CGRP en primates no humanos, o en animales transgénicos con RAMP1 humanizado (Trp74) que tienen farmacología del receptor de CGRP similar, como un marcador sustituto para la actividad en el diámetro de arterias intracraneales.

*Animales.* Sirvieron como sujetos titís comunes (*Callithrix jacchus*) adultos machos y hembras obtenidos de Harlan y que pesaban 350-550 g.

*Anestesia y preparación quirúrgica.* Los animales se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano en una cámara de inducción (inducción rápida 4-5 %, mantenida con 1-2,5 %; Solomon y col., 1999). La anestesia se mantiene suministrando un aporte constante de aire:oxígeno (50:50) e isoflurano mediante máscara facial, o mediante intubación y ventilación (con supervisión de gas en sangre). La temperatura corporal se mantiene a  $38 \pm 0,5$  °C mediante su colocación en una superficie con temperatura controlada automática con sonda rectal. Se retira una pequeña área de pelo (aproximadamente 1,5 cm cuadrados) de uno o ambos lados de la cara mediante aplicación de una crema depilatoria y/o afeitado. Las áreas quirúrgicas se fijan y se preparan con betadine. Se sitúa una vía i.v. en cualquier vena accesible (por ejemplo, la safena) para la administración de compuestos de ensayo y agonista del receptor de CGRP y, si es necesario, retirada de muestras de sangre (máximo 2,5 ml, 10 %) para supervisión de gas en sangre y análisis de contenidos. Al final del estudio, se administra una solución de dextrosa 5 % i.v. para mantener los niveles de azúcar en sangre. Se supervisa la profundidad de la anestesia midiendo la presión sanguínea y el ritmo cardiaco usando un procedimiento de brazalete no invasivo y un oxímetro de pulso, respectivamente. Puede proporcionarse guanetidina 5-10 mg/kg i.v., complementada con 5 mg/kg i.v. según se necesite, para estabilizar el flujo máximo en el flujo sanguíneo facial visto con cambios inducidos por estimulación repetida en el flujo sanguíneo (Escott y col., 1999). El flujo sanguíneo microvascular se supervisa uniendo una sonda de flujo de láser Doppler autoadhesiva a la piel facial.

*Administración de Compuestos.* Los compuestos de ensayo pueden administrarse i.v. (0,01-5 ml/kg), i.m. (0,01-0,5 ml/kg), s.c. (0,01-5 ml/kg) o p.o. (0,1-10 ml/kg) (Diehl y col., 2001). Los agonistas del receptor de CGRP pueden suministrarse i.v. (0,01-5 ml/kg), i.d. (10-100  $\mu$ l/sitio) o s.c. (10-100  $\mu$ l/sitio).

*Flujometría de Láser Doppler.* Se induce un aumento de control del flujo sanguíneo facial mediante administración de un vasodilatador, tal como CGRP (0,05-100  $\mu$ g/kg i.v.) o 2-20 pmol/sitio i.d). Se administra compuesto de ensayo o vehículo antes (pretratamiento) o después (postratamiento) de la administración repetida posterior del agente vasodilatador, lo que proporciona la capacidad de evaluar acciones profilácticas o terapéuticas. La presión sanguínea se supervisa continuamente para asegurar la profundidad de anestesia adecuada y la anestesia se ajusta para mantener niveles estables que coincidan con los valores pretratamiento. Durante la recogida de datos de flujometría de láser Doppler, el isoflurano puede reducirse al 0,25-0,75 % puesto que estudios electrofisiológicos anteriores en titís descubrieron que los registros eran sensibles a la concentración de isoflurano (Solomon, 1999). Para reducir el número de animales usados, el efecto del compuesto de ensayo en cambios inducidos por vasodilatador i.v. en el flujo sanguíneo puede repetirse hasta 6 veces en una única sesión.

*Recuperación.* Los animales se devuelven a la jaula de transporte que se sitúa en una superficie de temperatura controlada para mantener los animales calientes hasta que estén completamente despiertos y puedan moverse. Los animales pueden ensayarse de nuevo después de 7-14 días de descanso y pueden ensayarse repetidas veces a intervalos de 7-14 días dependiendo de la salud del animal.

Véase Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, Vidal JM, van de Vorstenbosch C. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J Appl Toxicol. Ene-Feb 2001; 21(1):15-23; Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, Eberlein W. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP-receptor antagonist. Br J

Pharmacol. Feb 2000; 129(3): 420-3; Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. CNS Drugs 2001;15(10):745-53; Escott KJ, Beattie DT, Connor HE, Brain SD. Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide. Brain Res. 9 Ene 1995; 669(1):93-9; Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol. Ene 1993; 33(1):48-56; Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olsen J. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia, 2002, 22, 54-61; Mallee JJ, Salvatore CA, LeBourdelle B, Oliver KR, Longmore J, Koblan KS, Kane SA. RAMP1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor antagonists. J Biol Chem. 14 Feb 2002 [epub antes de la impresión]; Solomon SG, White AJ, Martin PR. Temporal contrast sensitivity in the lateral geniculate nucleus of a New World monkey, the marmoset Callithrix jacchus, J Physiol. 15 Jun 1999; 517 (Pt 3):907-17. Pharmaceutical Compositions and Methods of Treatment

Tabla 2. Inhibición del aumento inducido por CGRP del Flujo Sanguíneo Facial de Láser Doppler en el Primate no Humano (por ejemplo, Titi Común)

% de inhibición en Primate No Humano después del suministro único de compuesto (de -30 a 0 min) frente a suministro repetido de hαCGRP (10 µg/kg, i.v.) 1x en cada punto temporal (15-105 min)						
Detalles Experimentales				% de inhibición		
Ejemplo	Pretratamiento	Vía	Dosis (mg/kg)	15 min	60 min	105 min
20	-30 min	s.c.	0,1	9,9	-6,7	-4,9
20	-30 min	s.c.	0,3	28,8	27,6*	41,2*
20	-30 min	s.c.	3	26,5	36,7*	39,0*
20	-30 min	s.c.	7	25,1	53,9*	70,0*
hαCGRP (8-37)	0 min	i.v.	1	87,2*		

\* *P* < 0,05 respuesta de Dunnett frente a línea basal a hαCGRP en flujo sanguíneo facial de láser Doppler

15 Composiciones Farmacéuticas y Procedimientos de Tratamiento

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

20 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 pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente como se determina por los facultativos de esta técnica. Son vehículos farmacéuticamente aceptables los vehículos conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas habituales incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos así como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones líquidas. Las composiciones sólidas pueden formarse en formulaciones de liberación temporalizada o prolongada. Las composiciones se preparan usando técnicas de formación habituales y excipientes (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) convencionales.

Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación 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. Las composiciones líquidas están generalmente en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de unidades de dosificación líquidas son 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos convencionales de administración incluyendo procedimientos orales, parenterales, intranasales, sublinguales y transdérmicos. Normalmente, la dosis diaria será de 0,01-100 mg/kg de peso corporal diaria. 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 criterios médicos razonables.

Se postula que los inhibidores en el nivel del receptor para CGRP son útiles en afecciones patofisiológicas en las

que se ha producido activación excesiva del receptor de CGRP. Algunas de estas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea histamínica y otras cefaleas, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos de la menopausia y asma. La activación del receptor de CGRP se ha implicado en la patogenia de la 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 antimigrañosos devuelve los niveles de CGRP a los normales coincidiendo con un alivio de la cefalea (Gallai V. y col. *Cephalalgia* 1995, 15, 384-90). Los que padecen migrañas muestran niveles de CGRP basales elevados en comparación con controles (Ashina M. y col., *Pain* 2000, 86(1-2), 133-8). La infusión de CGRP intravenosa produce cefalea duradera en los que padecen migrañas (Lassen L.H. y col. *Cephalalgia.* 2002, 22(1), 54-61). Estudios preclínicos en perros y ratas 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 nuevo tratamiento para migraña que evita las desventajas cardiovasculares de vasoconstricción activa asociada con agonistas no selectivos de 5-HT1B/1D, "triptanos" (por ejemplo, sumatriptán).

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para inhibir el receptor de CGRP que comprende poner en contacto el receptor de CGRP con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar afecciones asociadas con niveles aberrantes de CGRP que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con niveles aberrantes de CGRP.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar migraña o cefalea.

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

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en procedimientos seleccionados del grupo que consiste en (a) regulación inmune en la mucosa intestinal, (b) efecto protector frente a lesión anafiláctica cardiaca, (c) estimulación o prevención de estimulación de reabsorción del hueso por interleucina-1b (IL-1b), (d) modulación de la expresión de receptores de NK1 en neuronas medulares 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. Instituto de Fisiología, Universidad de Philipps, 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. Escuela de Ciencia Farmacéutica, Departamento de Farmacología, Universidad Central del Sur, 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. Departamento de Ortopedia, Hospital de Xiehe, Colegio Médico de Tongji, Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, Wuhan, República Popular China. *Journal of Tongji Medical University* (2001), 21 (4), 304-307, (d) Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23 (5): 1816-1824. Departamento de Neurociencia, Universidad de Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455 y Departamento de Farmacología, Toxicología y Terapéutica, Centro Médico de la Universidad de Kansas, 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, Ryozyo; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Departamento de Medicina Geriátrica, Escuela de Postgrado de Medicina, Universidad de Tokio, Tokio, 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, Departamento de Neumología e Inmunología, División de Investigación de Alergias, Universidad Humboldt de Berlín, 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. Departamento de Farmacología y Farmacoterapia, Facultad de Medicina, Universidad de Pecs, Pecs, Hungría. *Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* (2003), 2(2), 191-218.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en 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, acetaminofeno, triptanos, ergotamina y cafeína para el tratamiento de migraña.

- 5 "Migraña", "cefalea" y términos relacionados son como se entienden por los facultativos médicos. La migraña abarca todas las clases de migraña incluyendo común, clásica, histamínica, fulgurante, hemipléjica, oftalmopléjica y oftálmica.

"Terapéuticamente eficaz" significa que hay un beneficio significativo para el paciente como entienden los facultativos médicos.

- 10 "Paciente" significa una persona que puede beneficiarse del tratamiento según determinen los facultativos médicos.

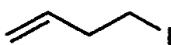
#### Descripción de realizaciones específicas

- En general, las abreviaturas siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la especificación y los ejemplos tal como se define a continuación: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio-aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente o tr para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetraacético; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

- Las abreviaturas, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados centígrados, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "Tr" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "satd." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso de enantiómeros, "EM" o "Esp. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "EM-CL" para espectrometría de masas con cromatográfica de líquidos, "HPLC" o "tlc" para cromatografía de líquidos de presión alta, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones esteroquímicas familiares para el experto en la técnica.

- Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN de <sup>1</sup>H) se registraron en un Bruker AC 300 o AC 500. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se indican en unidades δ campo abajo del patrón interno tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento interprotones se indican en Hertzios (Hz). Los patrones en división se designan del siguiente modo: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, pico ancho. Los espectros de masas de resolución baja (EM) y el molecular aparente (MH<sup>+</sup>) o (M-H)<sup>+</sup> se determinaron en una plataforma de micromasas. El análisis elemental se indica en forma de porcentaje en peso. Los productos se purificaron mediante 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 a partir de la composición del disolvente de 40 % de MeOH-60 % de H<sub>2</sub>O-0,1 % de TFA y terminando con la composición del disolvente del 95 % de MEOH-5 % DE H<sub>2</sub>O-0,1 % de TFA. Los productos se analizaron mediante un instrumento HPLC usando una columna XTERA (3,0 x 5,0 mm S7) a partir del disolvente A (10 % de MeOH-90 % de agua-0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA)) y alcanzando el disolvente B (10 % de agua-90 % de metanol-0,1 % de TFA) sobre un tiempo de gradiente de 2 minutos. El caudal es de 5 ml/min y el tiempo de retención (Tr) del producto se midió a una longitud de onda de 220 nm.

Intermedio I

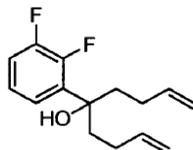


- 50 **4-yodobut-1-eno.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en horno (t= g) se enfrió una solución de trifenilfosfina (22,40 g, 85 mmol) e imidazol (5,82 g, 85 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) hasta 0 °C para dar una solución incolora. Cuidadosamente se añadió yodo (21,68 g, 85 mmol). Tras 15 minutos, gota a gota se añadió 3-buten-1-ol (7,0 ml, 81 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en vacío doméstico pero no se usó calentamiento (el producto es extremadamente volátil), para proporcionar una pasta naranja que se diluyó con pentano y se filtró a través de una lámina de celite y una capa de gel de sílice.

- 55

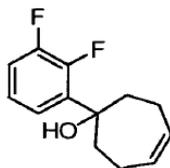
Después, el disolvente se eliminó en vacío doméstico sin calentamiento. Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo, 4-yodobut-1-eno bruto (11,51g, 78 %), que se sometió directamente a la reacción siguiente.

#### Intermedio 2



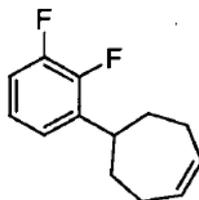
5 **5-(2,3-difluorofenil)nona-1,8-dien-5-ol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml (t=g) se añadió 4-yodobut-1-eno bruto (11,51 g, 63,2 mmol) en Et<sub>2</sub>OH (100 ml) para dar una solución incolora. Después de enfriar hasta -78 °C e nitrógeno, gota a gota, se añadió tBuLi (80 ml, 136 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente en agitación durante 2 horas. Tras 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y gota a gota, se añadió 2,3-difluorobenzoato (4,28, 28,7 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua y se evaporaron los volátiles. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite amarillo claro. La purificación mediante hasta 40 % de Et<sub>2</sub>O en hexano dio el producto deseado como un aceite incoloro. (1,41g, 19 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 5,82 - 5,70 (m, 2H), 4,97 - 4,85 (m, 4H), 2,20 - 2,00 (m, 4H), 2,00 - 1,75 (m, 4H).

#### Intermedio 3



20 **(Z)-1-(2,3-difluorofenil)ciclohepta-4-enol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml (t=g) se añadió 5-(2,3-difluorofenil)nona-1,8-dien-5-ol (1,15 g, 4,56 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Grubbs II (0,193 g, 0,228 mmol) y la mezcla se calentó a 45°C durante 19 horas. La TLC mostró una conversión limpia hasta un pico más polar. El material se combinó con 68908-184 y concentrado hasta la sequedad y el residuo se sometió a purificación hasta 50 % de Et<sub>2</sub>O/hexano. El pico principal se agrupó y se concentró hasta obtener un aceite incoloro (0,761 g, 74,5 %). La RMN de <sup>1</sup>H mostró la mayoría como el producto deseado (igual que el último compuesto sintetizado usando el catalizador de Grubbs I) y un componente minoritario con doble enlace isomerizado.

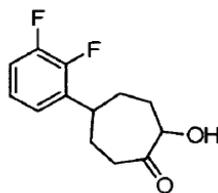
#### Intermedio 4



30 **(Z)-5-(2,3-difluorofenil)ciclohept-1-eno.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml (t=g) se añadió (Z)-1-(2,3-difluorofenil)ciclohept-4-enol (872 mg, 3,89 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) para dar una solución incolora. Se añadió trietilsilano (3,11 ml, 19,44 mmol), seguido de TFA (8,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La TLC mostró una conversión limpia hasta un compuesto menos polar. Se concentró y la purificación mediante FCC hasta 20 % de Et<sub>2</sub>O en hexano dio el producto deseado en forma de un aceite incoloro (769 mg, 95 %). El producto eluyó rápidamente. La RMN de <sup>1</sup>H (los picos mayoritarios son los mismos que los de la última síntesis) confirmó la estructura.

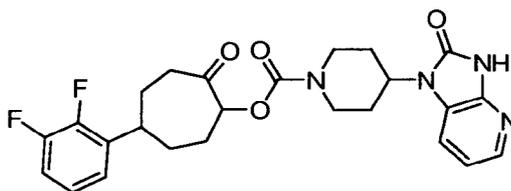
35

## Intermedio 5



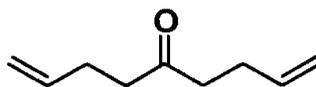
5 **5-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxicicloheptanona.** Ref. Plietker, B. J. Org. Chem. 2004, 69, 8287-8296. En un matraz de fondo redondo de 500 ml (t=g) se añadió bicarbonato sódico (827 mg, 9.84 mmol) con una barra de agitación. Se añadió cloruro de rutenio (III) (8,17 mg, 0,039 mmol) (en la ref. se usó una solución acuosa, pero fue difícil de disolver completamente). A los sólidos se añadió agua (3,94 ml), EtOAc (20 ml) y MeCN (20 ml) para dar una suspensión marrón. Se añadió oxona (1,21E+04 mg, 19,69 mmol) en una porción, lo que tuvo como resultado la formación de una suspensión amarillo brillante. La mezcla se enfrió hasta -20°C. Se añadió (Z)-5-(2,3-difluorofenil)ciclohept-1-eno (820 mg, 3,94 mmol) (con lavado con 7,2 ml 1/1 EtOAc/MeCN). El color se volvió instantáneamente ligeramente canela. La reacción se agitó a -20 ~ -15°C durante 1,5 horas. La TLC mostró ausencia de reacción. Se calentó hasta 0 °C durante 10 minutos, pero mediante TLC la reacción no mejoró mucho. Se calentó hasta la temperatura ambiente durante 15-20 minutos. La TLC mostró desaparición de un punto mayoritario menos polar (permaneció uno minoritario) y la aparición de un punto más polar ligeramente activo a UV. Los sólidos se filtraron y lavaron con EtOAc. La solución orgánica se lavó con una solución NaHSO<sub>3</sub> acuosa. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite incoloro. Se purificó mediante FCC hasta 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El pico/picos más polares se agruparon y se concentraron hasta obtener un aceite incoloro (169 mg, 18 %). Directamente se llevó a la siguiente reacción de protección.

## Ejemplo 1



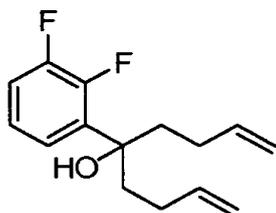
20 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 5-(2,3-difluorofenil)-2-oxocicloheptilo** En un matraz de fondo redondo de 50 ml (t=g) se añadió 5-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxicicloheptanona (22 mg, 0,092 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (20,30 mg, 0,101 mmol) en THF (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió DMAP (15,66 mg, 0,128 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC mostró una mancha menos polar (más polar que el cloruro), pero principalmente material de partida. Se dejó la reacción agitar durante la noche durante 24 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (53,6 mg, 0,184 mmol), seguido de base de Hunig (0,040 ml, 0,230 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM mostró dos picos pequeños cercanos que tiene el PM DE 484. 22 h: Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite canela. La purificación mediante FCC hasta 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros. 11,7 mg (26 %). CLEM: M+H= 485.

## Intermedio 6



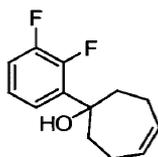
35 **nona-1,8-dien-5-ona.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml (t=g) secado en horno se añadió cloruro de 4-pentenoilo (6,04 ml, 54,7 mmol) en THF (80 ml) para dar una solución canela. Después de enfriar hasta -78 °C se añadió bromuro de butilmagnesio (115 ml, 57,5 mmol) mediante una jeringuilla durante 90 minutos. Después de calentar hasta la temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada. Se extrajo el THF y el resto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hasta un aceite ligeramente amarillo. La purificación (dos lites) mediante FCC hasta 40 % de Et<sub>2</sub>O / hexano dio el producto como un aceite incoloro. (5,13g, 68 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,84 - 5,68 (m, 2H), 5,05 - 4,90 (m, 4H), 2,49 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,35 - 2,20 (m, 4H).

## Intermedio 7



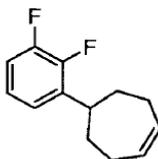
5 **5-(2,3-difluorofenil)nona-1,8-dien-5-ol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml (t=g) secado en horno se añadió cloruro de 1-Bromo-2,3-difluorobenceno (2,304 ml, 20,58 mmol) en THF (60 ml) para dar una solución incolora. Después de enfriar hasta -78 °C, gota a gota, se añadió tBuLi (8,23 ml, 20,58 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos y, gota a gota, se añadió nona-1,8-dien-5-ona (2,37 g, 17,15 mmol) (azeotropismo con benceno seco) mediante una cánula (más aclarado con 6 ml de THF). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactivó con agua y se extrajo el disolvente THF. La mezcla restante se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante FCC hasta 35 % de Et<sub>2</sub>O/hexano. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron hasta obtener el producto como un aceite incoloro (2,39g, 55,3 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 5,82 - 5,70 (m, 2H), 4,97 - 4,85 (m, 4H), 2,20 - 2,00 (m, 4H), 2,00 - 1,75 (m, 4H).

## Intermedio 8



15 **(Z)-1-(2,3-difluorofenil)ciclohept-4-enol.** En un matraz de fondo redondo de 1 l (t=g) se añadió 5-(2,3-difluorofenil)nona-1,8-dien-5-ol (1,76 g, 6,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Grubbs I (0,175 g, 0,209 mmol) y la mezcla se calentó hasta 40°C durante 2 horas. La TLC mostró una conversión limpia hasta un punto más polar (quedaron algunas impurezas del material de partida). Se combinó con 68908-198 y se concentró hasta la sequedad y el residuo se sometió a purificación hasta 50 % de Et<sub>2</sub>O/hexano (dos veces). El pico principal se agrupó y se concentró hasta obtener un aceite verde claro (1,40 g, 89,2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,90 - 5,80 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,21 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H).

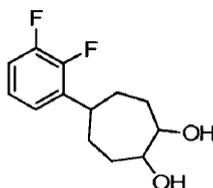
## Intermedio 9



25 **(Z)-5-(2,3-difluorofenil)ciclohept-1-eno.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml (t=g) se añadió (Z)-1-(2,3-difluorofenil)ciclohept-4-enol (2,05 g, 9,14 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) para dar una solución incolora. Se añadió trietilsilano (7,30 ml, 45,7 mmol), seguido de TFA (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC mostró una conversión completa (Rf= 0,42 mediante hexano puro). Se concentró hasta una bicapa de aceite (la capa inferior no fue soluble en hexano). La purificación mediante FCC usando hexano dio el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,684 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,00 - 6,90 (m, 3H), 5,90 - 5,82 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 4H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,40 (m, 2H).

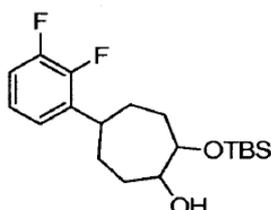
30

## Intermedio 10



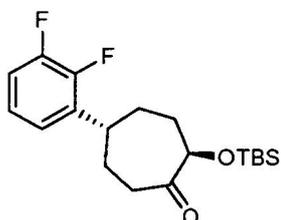
5 **(Z)-5-(2,3-difluorofenil)cicloheptano-1,2-ol.** Véase: D. A. Spiegel y col. Tetrahedron 2002, 58, 6545-6554. En un matraz de fondo redondo de 250 ml (t=g) se añadió (Z)-5-(2,3-difluorofenil)ciclohept-1-eno (1,249 g, 6,00 mmol) en NMO (1,546 g, 13,19 mmol) en acetona (9 ml) y agua (0,18 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió tetraóxido de osmio (0,301 ml, 0,024 mmol) (solución al 2,5 % en peso en 2-metil-2-propanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. NMO se disolvió gradualmente en 30 minutos para llegar a una solución amarilla. 1 h: La TLC mostró una conversión completa hasta un pico muy polar. Se añadió bisulfito sódico (200 mg) y la agitación continuó durante 30 minutos. La acetona se eliminó y el residuo se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un sólido blanco (peso bruto: 1,7 g).  
10 Directamente se llevó a la siguiente reacción.

## Intermedio 11

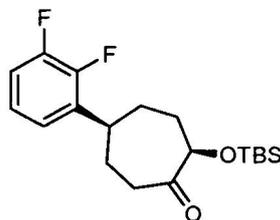


15 **2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(2,3-difluorofenil)cicloheptanol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml (t=g) se añadió 5-(2,3-difluorofenil)cicloheptan-1,2-diol (1,454 g, 6,0 mmol) (material bruto, en azeotropismo con benceno seco) en DMF (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TBS-Cl (0,995 g, 6,60 mmol) e imidazol (0,980 g, 14,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La TLC (2/1 hexano/EtOAc) indicó conversión completa hasta dos manchas principales. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un aceite incoloro.  
20 La purificación mediante FCC hasta 30 % de EtOAc/hexano dio el producto deseado monoprotegido como un pico ancho. Las fracciones del producto se agruparon y se concentraron hasta obtener un aceite incoloro (1,79 g, 84 % para dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 - 6,85 (m, 3H), 3,98 - 3,70 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,80 - 1,45 (m, 4H), 0,91 (s, 9H), 0,90 (2s, 6H).

## Intermedio 12



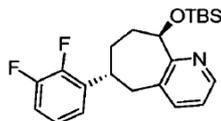
## Intermedio 13



25 **(2R,5R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(2,3-difluorofenil)cicloheptanona.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml (t=g) se 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(2,3-difluorofenil)cicloheptanol (1,73 g, 4,85 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) para dar una solución incolora. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,264 g, 5,34 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. 17h: La TLC mostró conversión completa. Se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se trató con 40 ml de una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub> (mezcla 1/1) hasta que la solución lechosa pasó a ser transparente (10 min). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un aceite incoloro (con algunos sólidos insolubles en hexano). La purificación mediante FCC hasta 40 % de Et<sub>2</sub>O en hexano dio dos picos. Se agruparon individualmente y se concentraron. El pico mayoritario menos polar (978 mg, 55 %) fue un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 - 6,90 (m, 3H), 4,34 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,08 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  
30  
35

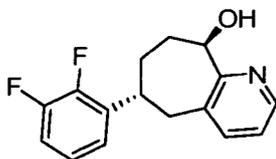
CDCl<sub>3</sub>) δ 213,4, 150,7 (dd, J = 247,6 y 13,4 Hz), 147,8 (dd, J = 245,7 y 13,4 Hz), 137,5 (d, J = 11,5 Hz), 127,7, 122,2, 114,7 (d, J = 17,3 Hz), 79,0, 40,0, 39,2, 33,2, 30,7, 29,4, 25,8, 18,2, -5,0. El pico minoritario más polar se solidificó tras reposo hasta obtener un sólido blanco (698 mg, 39 %). Se recrystalizó en hexano y el análisis en rayos X verificó la relación anti-estereoquímica. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 - 6,97 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 3,0 and 9,7 Hz, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,18 - 1,72 (m, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,06 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211,0, 150,8 (dd, J = 248,6 and 13,5 Hz), 148,1 (dd, J = 246,7 and 12,5 Hz), 136,4 (d, J = 11,5 Hz), 124,2, 122,3, 115,1 (d, J = 17,3 Hz), 78,4, 40,3, 39,4, 34,3, 33,0, 30,4, 25,9, 18,5, -4,5, -5,1.

#### Intermedio 14



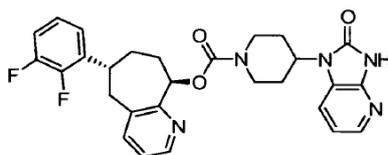
**(6, 9-anti)-9-(terc-butildimetilsililoxi)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml (t=g) se añadió (2S,5S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(2,3-difluorofenil)cicloheptanona (279 mg, 0,787 mmol) en etanol (4 ml) para dar una solución incolora. Se añadió tetracloroaurato sódico (III) dihidrato (9,39 mg, 0,024 mmol) y propargilamina (0,101 ml, 1,574 mmol). Las reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc, se filtró a través de un tapón de algodón y se concentró hasta una aceite canela. La FCC hasta 20 % de EtOAc/hexano dio el producto deseado como un pico mayoritario (60,3 mg, 20 %) así como un poco de material de partida recuperado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 - 8,40 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 3,30 - 3,00 (m, 3H), 2,32 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,074 (s, 3H), 0,042 (s, 3H).

#### Intermedio 15



**(6, 9-anti)-9-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml (t=g) se añadió (6R,9R)-9-(terc-butildimetilsililoxi)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (60,3 mg, 0,155 mmol) en THF (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió piridina TBAF (0,310 ml, 0,310 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. 19 horas. La CLEM y la TLC mostró conversión completa. Se retiró el THF y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite canela. La FCC hasta 30 % de EtOAc/hexano dio un pico, se agrupó y se concentró hasta obtener un sólido blanco (37,5 mg, 84 %). CLEM: [M + H] = 276; RMN de H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 - 8,40 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,2 and 5,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 3H), 5,97 (br., 1H), 4,88 (dd, J = 11,6 and 1,6 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,83 (m, 1H), 2,80 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160,7, 150,8 (d, J = 247,4 Hz), 148,1 (d, J = 261,2 Hz), 145,1, 137,8, 136,5 (d, J = 12,3 Hz), 133,6, 124,2, 122,4, 122,1, 115,1 (d, J = 16,9 Hz), 71,8, 40,5, 37,6, 36,2, 35,8.

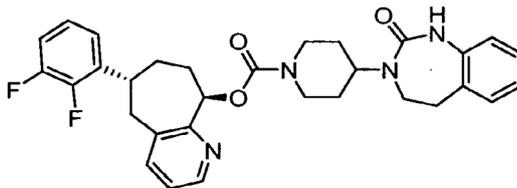
#### Ejemplo 2



**4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-anti)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo** En un matraz de fondo redondo de 100 ml (t= g) se añadió (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (22,2 mg, 0,081 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (93 mg, 0,242 mmol) en THF (3 ml) para dar una suspensión de canela. Se añadió NaH (19,35 mg, 0,806

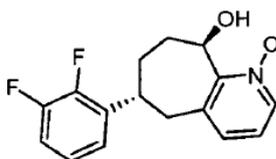
mmol) en una porción. La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. 18 horas. La CLEM mostró conversión completa. Se inactivó con agua (se produce gas) y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (la CLEM no mostró producto en la fase acuosa). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC hasta 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto en forma de un sólido blanco (28,6mg, 68 %). CLEM: [M + H] = 520; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,5 (a, 1H), 8,47 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,44 (br., 2H), 7,15 (br., 1H), 7,09 - 6,95 (m, 4H), 6,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,77 - 4,52 (br., 2H), 4,52 - 4,30 (br., 1H), 3,36 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 3H), 2,83 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,42 - 2,12 (m, 4H), 2,02 - 1,78 (m, 4H); mp 248 °C.

### 10 Ejemplo 3



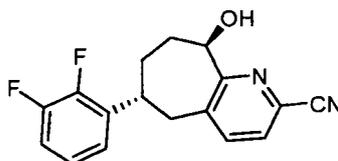
**4-(2-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-anti)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo** En un matraz de fondo redondo de 100 ml (t= g) se añadió (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (13,5 mg, 0,049 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (60,4 mg, 0,147 mmol) en THF (2 ml) para dar una suspensión de canela. Se añadió NaH (11,77 mg, 0,490 mmol) en una porción. La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. 18 horas. La CLEM mostró conversión completa. Se inactivó con agua (se produce gas) y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC hasta 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto en forma de un polvo blanco. La CLEM mostró un pico minoritario (M+Br), pero la RMN de <sup>1</sup>H parece bien. El tratamiento con NaHSO<sub>3</sub> en MeOH/Agua durante 2 días no mejoró. El material se recuperó sin cambios (19,5 mg, 73 %). CLEM: [M + H] = 547; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = Hz, 1H), 7,39 (d, J = Hz, 1H), 7,12 - 6,95 (m, 5H), 6,88 (t, J = Hz, 1H), 6,72 (d, J = Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,98 (d, J = Hz, 1H), 4,60 - 4,18 (br., 3H), 3,51 (br., 2H), 3,33 (t, J = Hz, 1H), 3,15 - 2,89 (m, 6H), 2,82 (d, J = Hz, 1H), 2,32 - 2,10 (m, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,55 (m, 4H).

### Intermedio 16



**(6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-1-óxido.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió (6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (191 mg, 0,694 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una solución incolora. Se añadió mCPBA (202 mg, 0,902 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 24 horas. La CLEM indicó conversión completa hasta un pico de producto mayoritario. Se diluyó con EtOAc y se trató con NaOH 0,5N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un sólido/aceite céreo (bruto: 100 %). CLEM: [M + H] = 292; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,24 - 6,40 (m, 5H), 5,27 (br, 1H), 3,42 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,68 (m, 2H), 2,30 - 1,95 (m, 3H), 1,80 - 1,60 (m, 1H).

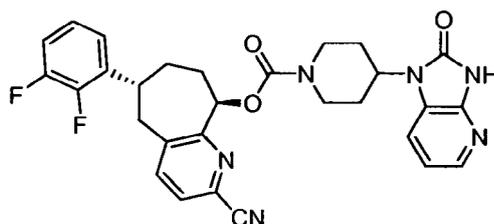
### Intermedio 17



**(6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-1-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 1-óxido de (6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin (0,202 g, 0,694 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una solución incolora. Se añadió cloruro de dimetilcarbamilo (0,064 ml, 0,694 mmol). Después de 2 horas se añadió

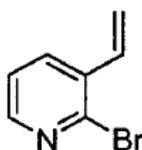
cianuro de trimetilsililo (0,111  $\mu$ l, 0,833 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche en nitrógeno durante 16 horas. De nuevo se añadió cloruro de dimetilcarbamilo (0,064 ml, 0,694 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,111 ml, 0,833 mmol). La mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño 45°C durante 22 h. La CLEM mostró múltiples picos y solo una pequeña cantidad de MP. Se inactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con EtOAc. La capa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite canela. Se disolvió en 4 ml de THF y se trató con TBAF (0,694 ml, 0,694 mmol) durante 4 horas. El procesamiento acuoso con EtOAc dio un residuo canela. La purificación mediante FCC hasta 80 % de EtOAc/hexano dio el producto como un sólido incoloro (53 mg, 23 %). CLEM: [M + H] = 372; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,10 - 6,95 (m, 3H), 5,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 1H).

#### Ejemplo 4



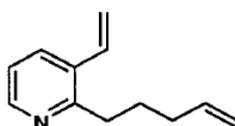
**4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-2-ciano-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo** En un matraz de fondo redondo de 100 ml (t= g) se añadió (6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-carbonitrilo (52,6 mg, 0,175 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (201 mg, 0,525 mmol) en THF (3 ml) para dar una suspensión de canela. Se añadió NaH (42,0 mg, 1,752 mmol) en una porción. La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche durante 16 horas. La CLEM mostró conversión completa. Se inactivó con agua (se produce gas) y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto en forma de un polvo blanco (76mg, 72 %). CLEM: [M + H] = 545; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,07 (br, 1H), 7,75 - 7,24 (m, 4H), 7,20 - 6,90 (m, 4H), 5,98 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,83 - 4,20 (m, 3H), 3,40 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,28 - 2,75 (m, 3H), 2,60 - 2,10 (m, 5H), 2,10 - 1,78 (m, 4H).

#### Intermedio 18



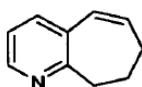
**2-Bromo-3-vinilpiridina.** Véase Spivey, A.C.; Shukla, L.; Hayler, J.F. Org. Lett. 2007, 9, 891-894. Se añadió butil-litio (22,75 ml, 59,1 mmol) a la suspensión de THF (450 ml) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (21,13 g, 59,1 mmol) a 0 °C. La solución se volvió naranja y la reacción se elevó hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriarla de nuevo hasta 0 °C. A la solución de reacción se añadió 2-bromonicotinaldehído (10 g, 53,8 mmol) en 50 ml de THF a través de una cánula THF was added through canula to the reaction solution. El precipitado se formó y la reacción se elevó hasta la temperatura ambiente. El color de la reacción se volvió verde, gris. Después de un rato, el color de la reacción se volvió naranja de nuevo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se eliminó principalmente al vacío y el residuo bruto se repartió entre agua y éter dietílico. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa de éter dietílico se combinó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto se obtuvo mediante columna ultrarrápida eluida con acetato de etilo en hexano (10 %) como un aceite amarillo (8,78 g, 89 %). EM(ESI)[M+H] = 184,04; RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$  ppm (400 MHz, CHLOROFORM-d) 8,21 - 8,29 (m, 1 H) 7,78 (dd, J=7,68, 1,89 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 6,96 (dd, J=17,37, 11,08 Hz, 1 H) 5,72 (d, J=17,37 Hz, 1 H) 5,46 (d, J=11,08 Hz, 1 H).

#### Intermedio 19



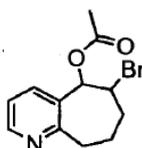
**2-(Pent-4-enil)-3-vinilpiridina.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml (t=g) se añadió 2-bromo-3-vinilpiridina (4,151 g, 22,56 mmol) (en azeotropismo con benceno seco) en THF (40 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,782 g, 0,677 mmol) en nitrógeno. En agitación con nitrógeno se añadió bromuro de 4-pentenilcinc (46 ml, 23,00 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla oscura resultante se agitó a ta durante 5 minutos. Después se calentó a reflujo (70 °C) durante la noche (4:00 pm). 17h: La CLEM indicó conversión completa en el producto deseado. Se eliminó el THF. La reacción se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta 30 % de EtOAc/hexano dio el producto deseado en forma de un aceite incoloro (2,54 g, 65 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 174; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,39 (dd, J=4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=7,81, 1,76 Hz, 1 H) 7,07 (dd, J=7,81, 4,78 Hz, 1 H) 6,89 (dd, J=17,37, 11,08 Hz, 1 H) 5,80 (dddd, J=17,06, 10,26, 6,67, 6,55 Hz, 1 H) 5,62 (d, J=17,37 Hz, 1 H) 5,34 (d, J=11,08 Hz, 1 H) 4,85 - 5,09 (m, 2 H) 2,76 - 2,92 (m, 2 H) 2,11 (c, J=7,13 Hz, 2 H) 1,67 - 1,83 (m, 2 H); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 159,17 (s, 1 C) 148,31 (s, 1 C) 138,38 (s, 1 C) 133,22 (s, 1 C), 133,19 (s, 1C), 131,73 (s, 1 C) 121,40 (s, 1 C) 117,22 (s, 1 C) 114,87 (s, 1 C) 34,99 (s, 1 C) 33,64 (s, 1 C) 28,60 (s, 1 C),

#### Intermedio 20



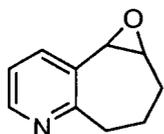
**(Z)-8,9-Dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina.** En un matraz de fondo redondo de 2 l se añadió 2-(pent-2-enil)-3-vinilpiridina (2,1 g, 12,12 mmol) en éter (4 ml), para dar una solución incolora. Se añadió HCl (30 ml, 60,0 mmol) y la mezcla se agitó a durante 5 minutos. Los volátiles se evaporaron para dar un aceite incoloro, que se sometió a azeotropismo con benceno seco hasta obtener un sólido blanco. Después se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l) (desgasificado con argón), para dar una solución incolora. Se añadió Grubbs II (0,515 g, 0,606 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 40° C en nitrógeno durante 5 horas. La CLEM indicó conversión completa (la TLC mostró una mancha principal menos polar que el MP). La mezcla se concentró hasta obtener un aceite canela. Se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado con un poco de solución de NaOH 0,5N, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta obtener un aceite canela. La purificación mediante FCC hasta 40 % de EtOAc/hexano dio el producto deseado en forma de un aceite canela (1,79 g, 92 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 146,06; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,20 (d, J=4,78 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J=7,55, 5,04 Hz, 1 H) 6,21 (dt, J=12,28, 2,05 Hz, 1 H) 5,90 (dt, J=12,34, 4,41 Hz, 1 H) 2,93 - 3,06 (m, 2 H) 2,30 - 2,49 (m, 2 H) 1,82 - 2,02 (m, 2 H); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 160,56 (s, 1 C) 146,26 (s, 1 C) 137,79 (s, 1 C) 134,18 (s, 1 C) 131,32 (s, 1 C) 127,24 (s, 1 C) 121,16 (s, 1 C) 39,10 (s, 1 C) 32,54 (s, 1 C) 24,87 (s, 1 C).

#### Intermedio 21



**Acetato de 6-Bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo (Z)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina (5,16 g, 35,5 mmol), ACETATO DE LITIO (9,38 g, 142 mmol) en ácido acético (100 ml) para dar una suspensión canela en nitrógeno. Se añadió N-bromoacetamida (5,00 g, 36,2 mmol). El matraz se envolvió en papel de aluminio y la mezcla se agitó a ta durante la noche. 16 horas: No quedaban sólidos y la CLEM mostró conversión completa en el producto más polar deseado como un pico mayoritario. Se retiró el AcOH en alto vacío. El residuo se diluyó con agua y EtOAc. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para neutralizar la mezcla hasta que ya no salía gas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un aceite canela denso (10,5 g, 100 %). El producto bruto se usó como tal. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 284,17.

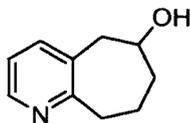
#### Intermedio 22



**Epóxido acetato de 6-Bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo 6-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-il-acetato (10,09 g, 35,5 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en THF (100 ml) para dar una solución canela. Se añadió METÓXIDO SÓDICO

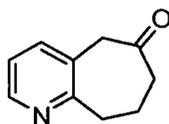
(9,59 g, 178 mmol) y la mezcla se agitó a TA en nitrógeno. 2 horas: La TLC mostró una conversión completa hasta la mancha de producto más polar. 2,5 horas: El THF se eliminó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un aceite canela (5,71 g, 100 %), que se usó directamente en la reacción siguiente. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 162,21.

## Intermedio 23



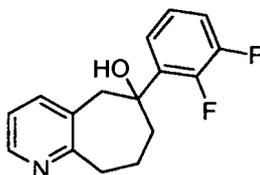
**6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo el epóxido (5,72 g, 35,5 mmol) y Pd/C (1,889 g, 1,775 mmol) en MeOH (100 ml) para dar una suspensión negra. Se agitó en 1<sup>a</sup> atmósfera de hidrógeno (globo) durante 2 horas. La CLEM indicó un poco MP a la izquierda. Se añadieron otros 0,95 g de Pd/C y la agitación continuó durante otra hora. La TLC no mostró cambios (los restos podrían no ser MP). Se filtró y se concentró hasta obtener un aceite canela (6 g, 100 %). Se usó en las siguientes reacciones sin posterior purificación y caracterización.

## Intermedio 24



**8,9-Dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6(7H)-ona.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en horno se introdujo CLORURO DE OXALILO (3,42 ml, 39,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) para dar una solución incolora a -55°C en nitrógeno. Gota a gota se añadió DMSO (5,54 ml, 78 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar la solución durante 30 minutos adicionales, a través de una cánula se añadió 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol (5,79 g, 35,5 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) disuelto en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (más 20 ml de aclarado) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -50 - -55° C durante 40 minutos adicionales (la solución se convirtió en lechoso. A través de una jeringuilla se añadió Et<sub>3</sub>N (24,74 ml, 178 mmol) a -50°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos (similar a un gel, difícil de agitar. Necesita agitación ocasional a temperatura ambiente). Se añadieron 100 ml de agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un aceite canela con algunos sólidos. La purificación mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado en forma de un aceite naranja (4,947 g, 86 % en 4 etapas). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,28 - 8,38 (m, 1 H) 7,37 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 1 H) 3,65 (s, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 2,50 - 2,60 (m, 2 H) 2,01 (dd, J = 6,71, 4,88 Hz, 2 H); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CLOROFORMO - d) δ ppm 207,23 (s, 1 C) 160,24 (s, 1 C) 147,98 (s, 1 C) 137,20 (s, 1 C) 128,85 (s, 1 C) 122,25 (s, 1 C) 48,89 (s, 1 C) 43,96 (s, 1 C) 36,15 (s, 1 C) 24,70 (s, 1 C).

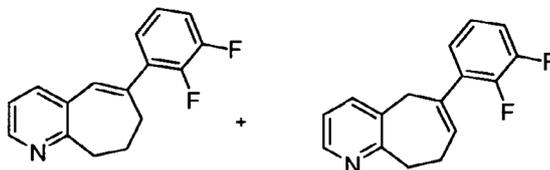
## Intermedio 25



**6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en horno se introdujo BuLi (17,19 ml, 43,0 mmol) en THF<sub>2</sub> (100 ml) para dar una solución incolora a -78 °C en nitrógeno, gota a gota se añadió 1-promo-2,3-difluorobenceno (4,81 ml, 43,0 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos y, gota a gota, se añadió 8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6(7H)-ona (4,947 g, 30,7 mmol) (azeotropismo con benceno seco y se secó en alto vacío) disuelto en 10 ml de THF mediante una cánula (más aclarado con 10ml de THF). La mezcla se calentó hasta la TA en 1 hora. La TLC mostró alguna conversión en una mancha ligeramente más polar. Tras inactivar con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se retiró el THF. La mezcla restante se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite oscuro. El residuo se purificó mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (separación muy difícil). Las fracciones impuras se agruparon y purificaron mediante FCC con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta EtOAc puro. El MP recuperado: 1,88g (38 %). Las fracciones del producto se agruparon y se concentraron en un sólido canela, que se lavaron repetidamente con Et<sub>2</sub>O hasta un sólido canela (1,9 g, 21 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,27 (dd, J=4,91, 1,38 Hz, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 1H) 7,30 - 7,35 (m, 1

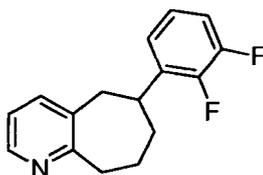
H) 6,97 - 7,12 (m, 3 H) 3,93 (dd, J=14,60, 2,52 Hz, 1 H) 3,06 - 3,20 (m, 2H) 2,86 (dd, J=14,60, 1,76 Hz, 1H) 2,37 - 2,68 (m, 2 H) 1,68 - 1,94 (m, 2 H) 1,17 (t, J=7,05 Hz, 1H).

## Intermedios 26 y 27



- 5 **(E)-6-(2,3-Difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina y (E)-6-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol (1,23 g, 4,47 mmol). Se añadió HCl (20 ml de la solución 6M, 120 mmol) y la mezcla se calentó a 100° C (reflujo) durante 2 horas. La CLEM mostró conversión completa y limpia. Después de enfriar hasta la TA, se diluyó con EtOAc y se basificó lentamente con 15 ml de NaOH 10N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite marrón. La FCC hasta 80 % de EtOAc en hexano dio el pico mayoritario (1) (0,71 g), así como el pico minoritario (2) (90 mg) y alguna mezcla de los dos (0,34 g). Total: 1,14g (97 %: Aproximadamente 75 % para 1 y 22 % para 2). Las RMN de <sup>1</sup>H confirmó ambas estructuras, Para (E)-6-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina (1): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,33 (dd, J=5,04, 1,51 Hz, 1 H) 7,40 -7,51 (m, 1 H) 6,98 - 7,18 (m, 4 H) 6,53 (s, 1 H) 3,04 - 3,22 (m, 2 H) 2,63 (t, J=6,55 Hz, 2 H) 2,17 - 2,32 (m, 2 H), Para (E)-6-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina (2): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,35 (dd, J=4,91, 1,38 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 6,81 - 7,10 (m, 4 H) 5,67 (t, J=4,2 Hz, 1 H) 3,73 (s, 2 H) 3,23 - 3,34 (m, 2 H) 2,48 - 2,65 (m, 2 H).

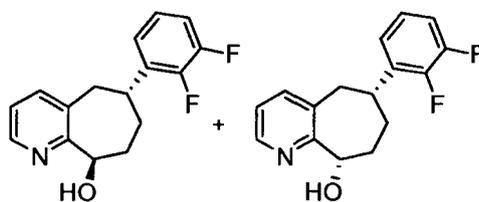
## Intermedio 28



- 20 **6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetraedro-5H-ciclohepta[b]piridina.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (E)-6-(2,3- difluorofenil)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina (112 mg, 0,435 mmol) en MeOH (4 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd/C (46,3 mg, 0,044 mmol) y la mezcla se agitó en globo de hidrógeno durante 2 horas. La TLC mostró un pico mayoritario como MP y la CLEM mostró iones parentales de MP y del producto que co-eluyeron. Se añadieron otros 23 mg de Pd-C y la mezcla se agitó en hidrógeno durante la noche (19 h). La CLEM mostró una conversión completa (un único pico con solo un producto M+H=260). Se filtró y se lavó con MeOH. La solución se concentró hasta un aceite incoloro (106 mg, 94 %). La RMN de <sup>1</sup>H del producto bruto confirmó la estructura y mostró una pureza excelente. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO) δ ppm 8,30 (dd, J=4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J=7,55, 1,51 Hz, 1 H) 6,89 - 7,12 (m, 4 H) 3,17 - 3,31 (m, 1 H) 3,01 - 3,17 (m, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 1 H) 2,74 (d, J=14,10 Hz, 1 H) 2,01 - 2,19 (m, 2 H) 1,85 - 2,01 (m, 1 H) 1,46 - 1,70 (m, 1 H).

30

## Intermedios 29 y 30

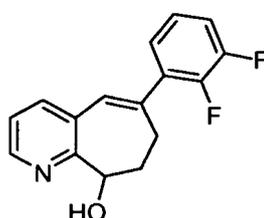


- 35 **trans-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol y cis-6-(2,3difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol racémicos.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (106 mg, 0,409 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una solución incolora. Se añadió mCPBA (137 mg, 0,613 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante la noche. 19 horas. La CLEM indicó conversión completa en el N-óxido. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaOH 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío hasta un sólido blanco. Se llevó a la siguiente reacción sin purificación y caracterización adicional. MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>]=276,13. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 6-(2,3- difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-1-óxido (113 mg, 0,409 mmol) (aceite amarillo claro, sometido a azeotropismo con benceno seco) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una solución de coloro amarillo claro. Después de enfriar hasta 0 °C se añadió TFAA (0,144 ml, 1,023 mmol) y la mezcla

40

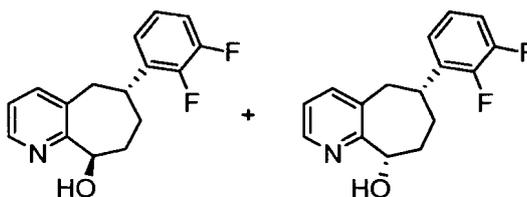
se agitó a TA durante 4 horas. La CLEM solo mostró un 10 % del producto deseado y principalmente MP (o quizá el N-óxido acilado, reorganización lenta). Se añadieron otros 0,15 ml de TFAA y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La CLEM mostró un poco mejor. La mezcla se sometió a reflujo a 45 °C durante 4 horas y la reacción no mejoró. Los volátiles se retiraron y se añadieron 2 ml de anhídrido acético y la mezcla se calentó a 130 °C (baño precalentado) durante 1,5 horas. La CLEM mostró ausencia de MP. Se enfrió y se diluyó con EtOAc. Se basificó con una solución de NaOH y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró hasta un aceite canela. Después se disolvió en 2 ml de THF y se trató con 1,5 ml de NaOH 1N durante 1 hora. La CLEM mostró principalmente un pico como el producto deseado (M+H=276). La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite canela. La purificación mediante FCC hasta 50 % de EtOAc/hexano dio dos compuestos (manchas muy cercanas en la TLC). a u b. La posterior elución hasta 80 % de EtOAc/hexano dio un pico más polar como c. Como se ha demostrado mediante RMN de <sup>1</sup>H, a era el trans-alcohol deseado (32,3mg, 29 %) (los datos analíticos eran los mismos que se ha descrito anteriormente); b era el producto deshidratado (10,4 mg, 9,9 %); y c era el cis-alcohol (36 mg, 32 %). El cis-alcohol fue mucho más polar que el trans-alcohol (Rf = 0,16 para cis y 0,77 para trans en 50 % de EtOAc/hexanos). RMN de <sup>1</sup>H para el cis-alcohol: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,26 (d, J=4,58 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,04 (dd, J=7,32, 4,88 Hz, 1 H) 6,85 - 6,98 (m, 2 H) 6,79 (t, J=6,87 Hz, 1 H) 5,37 (br, s, 1 H) 5,01 (dd, J=7,17, 3,81 Hz, 1 H) 3,28 - 3,52 (m, 2 H) 2,93 (d, J=13,73 Hz, 1 H) 2,17 - 2,33 (m, 1 H) 1,89 - 2,15 (m, 3H).

## Intermedio 31



(E)-6-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina-9-ol. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió (E)-6-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina (546 mg, 2,122 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) para dar una solución incolora. Se añadió mCPBA (571 mg, 2,55 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante la noche. 4h: CLEM mostró solo restos de MP. 21 h: La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaOH 1N. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío hasta obtener un aceite denso (100 %). Se pasó a la reacción siguiente sin purificación y caracterizaciones adicionales. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 274,19. Ref: Kaiser, S.; Smidt, S.P.; Pfaltz, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 5194-5197. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (E)-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina-1-óxido (0,580 g, 2,122 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) para dar una solución incolora. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió TFAA (0,749 ml, 5,31 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. Se dejó en la nevera durante el fin de semana. Se añadió LiOH (6,37 ml, 6,37 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite canela. La purificación mediante FCC hasta 50 % de EtOAc/hexano dio el producto deseado (0,4g, 69 % para 2 etapas) como aceite/sólidos amarillentos. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 274,19; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,36 (dd, J=4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=7,81, 1,26 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=7,68, 4,91 Hz, 1 H) 6,96 - 7,11 (m, 3H) 6,44 (s, 1 H) 5,63 (br., 1H) 4,77 (dd, J=10,45, 2,64 Hz, 1 H) 2,78 - 2,95 (m, 1 H) 2,64 - 2,77 (m, 1 H) 2,44 - 2,62 (m, J=13,60, 5,48, 5,48, 2,64 Hz, 1 H) 1,92 - 2,15 (m, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 158,49 (s, 1 C) 149,39 - 152,62 (m, 1 C) 146,03 - 149,25 (m, 1 C) 145,24 (s, 1 C) 143,70 (s, 1 C) 139,94 (s, 1 C) 138,79 (s, 1 C) 134,46 (d, J=10,79 Hz, 1 C) 128,51 (d, J=11,56 Hz, 1 C) 124,37 (br, s, 1 C) 123,81 - 124,14 (m, 1 C) 122,44 (s, 1 C) 116,24 (d, J=16,95 Hz, 1 C) 71,49 (s, 1 C) 34,88 (s, 1 C) 32,74 (d, J=3,08 Hz, 1C).

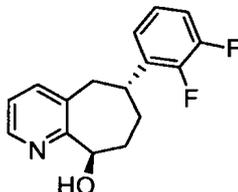
## Intermedios 32 y 33



trans-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol y cis-6-(2,3difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol racémicos. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo (E)-6-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (660 mg, 2,415 mmol) en MeOH (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd/C (257 mg, 0,242 mmol) y la mezcla se agitó en globo de hidrógeno durante 4 horas. La CLEM mostró conversión completa. Se filtró y se concentró hasta un aceite incoloro. La purificación mediante

FCC hasta 80 % de EtOAc/hexano dio dos productos: trans-alcohol (104,3mg, 16 %), y cis-alcohol (492,8mg, 74 %), ambos como sólidos blancos. Los datos analíticos de ambos alcoholes correspondían a los descritos previamente.

#### Intermedio 34



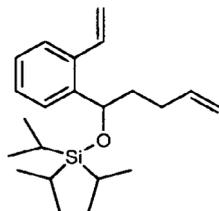
5

**(6,9-trans-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol racémico.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (6,9-cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-diol (489 mg, 1,776 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en THF (15 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron ácido 4-nitrobenzoico (594 mg, 3,55 mmol) y Ph3P (932 mg, 3,55 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,699 ml, 3,55 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la TA y se agitó durante 5 horas. La CLEM indicó conversión completa en el intermedio deseado y un producto un poco deshidratado. Se dejó agitando durante la noche y la CLEM no mostró cambios. Se añadió LiOH (8,88 ml, 8,88 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 horas. La CLEM indicó conversión completa del intermedio en el producto. El THF se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 0,2N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite ligeramente canela. La FCC hasta 50 % de EtOAc/hexano dio el producto deseado (378 mg, 77 %) en forma de un sólido blanco. Los datos analíticos correspondían a los descritos previamente.

10

15

#### Intermedio 35



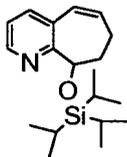
**Triisopropil(1-(2-vinilfenil)pent-4-eniloxi)silano.** 1-bromo-2-vinilbenceno (2,8146 g, 15,38 mmol) se sometió a azeotropismo mediante benceno seco dos veces antes de suspender en THF (50 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C. A la mezcla de reacción se añadió BuLi (6,77 ml, 16,91 mmol) a -78 °C y se agitó durante 20 minutos a esta temperatura. A la mezcla de reacción se añadió pent-4-enal (1,670 ml, 16,91 mmol) y se agitó durante 4 horas calentando gradualmente la temperatura del baño. Se añadió clortriisopropilsilano (3,58 ml, 16,91 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante la noche mientras la reacción se calentaba hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en su mayoría mediante vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto se obtuvo mediante columna ultrarrápida eluida con éter en hexano de 0 a 30 % (3,9 g, rendimiento del 74 %). EM(ESI)[M+H]<sup>+</sup> = 346,46.

20

25

30

#### Intermedio 36

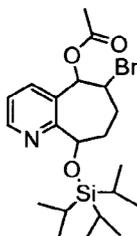


**(Z)-9-(Triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina.** A la solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) de 2-(1-(triisopropilsililoxi)pent-4-enil)-3-vinilpiridina (3,9 g, 11,28 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno (5,64 ml, 11,28 mmol) (10 ml, solución de éter dietílico 2M). El disolvente se eliminó mediante vacío y la sal HCl correspondiente se sometió a azeotropismo mediante benceno dos veces. La reacción se cargó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos antes de la adición de Grubb II (0,192 g, 0,226 mmol). La reacción se calentó hasta 40 °C durante 3 horas. La CLEM no mostró restos de material de partida. La reacción se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada una vez. Se separó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con éter en hexanos de 0 a 25 % dio el producto deseado como aceite amarillo (2,54 g, rendimiento del 71 %). EM(ESI)[M+H]<sup>+</sup> = 318,35.

35

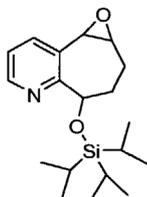
40

## Intermedio 37



5 **Acetato de 6-Bromo-9-(triisopropilsiloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo.** A la suspensión en AcOH (100 ml) de Z)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro7H-ciclohepta[b]piridina (4,5597 g, 14,36 mmol) y ACETATO DE LITIO (3,79 g, 57,4 mmol) se añadió N-bromoacetamida (2,021 g, 14,65 mmol) a TA en N<sub>2</sub>. El matraz se envolvió con papel de aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se convirtió en una solución amarilla transparente. El disolvente se evaporó mediante alto vacío. El residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta que no había burbujas. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo de nuevo. La capa orgánicas combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un  
10 aceite canela (producto bruto: 6,37g). El producto bruto se usó como tal. EM(ESI)[M+H+] = 458,36.

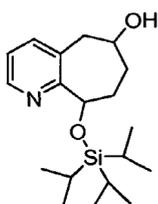
## Intermedio 38



15 **Epóxido acetato de 6-Bromo-9-(triisopropilsiloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo.** A la solución en THF (100 ml) de acetato de 6-bromo-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (6,37 g, 13,95 mmol) a TA en N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 2 horas. La TLC no mostró más material de partida y el producto fue una mancha más polar que el material de partida. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el producto bruto como un aceite canela (producto bruto: 4,22 g, 91 %). EM(ESI)[M+H+] = 334,30.

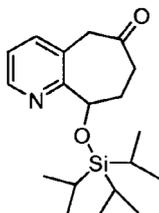
20

## Intermedio 39



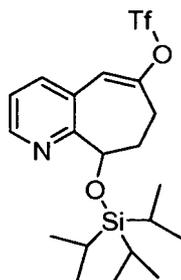
25 **9-(Triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol.** La mezcla del epóxido (4,22 g, 12,65 mmol), PALADIO SOBRE CARBONO (0,45 g, 0,423 mmol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente mediante globo de H<sub>2</sub> durante 2 horas. La TLC no mostró más material de partida y una mancha más polar del producto deseado. La reacción se filtró a través de una lámina de sílice y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar el producto deseado como un aceite canela (bruto 4,1 g, 97 %). EM(ESI)[M+H+] = 336,37.

## Intermedio 40



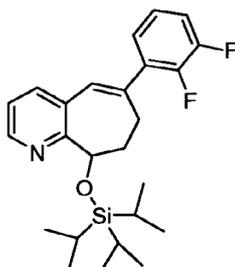
5 **9-(triisopropilsililoxy)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6(7H)-ona.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en horno se cargó CLORURO DE OXALILO (6,49 ml, 72,9 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) en N<sub>2</sub>. El matraz se enfrió hasta -60 °C y se añadió DMSO (6,90 ml, 97 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota. Después de finalizar la adición, la reacción se agitó a -60 °C durante 30 minutos antes de introducir con una cánula el 9-(triisopropilsililoxy)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol (8,1557 g, 24,31 mmol) (disuelto en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y aclarado con 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a la mezcla de reacción a -60 °C. La reacción se agitó a -55 °C durante 40 minutos antes de la adición de TEA (16,94 ml, 122 mmol). La reacción parece formar una suspensión espesa. La reacción se agitó durante 1 hora y se añadió agua a la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dos veces. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se combinó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con acetato de etilo en hexano de 25 % a 50 % dio el producto como aceite amarillo (1,49 g, 18,4 %). MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 334,30; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,36 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J=7,55,4,78 Hz, 1 H) 5,22 (dd, J=4,78, 2,27 Hz, 1 H) 4,66 (d, J=14,35 Hz, 1 H) 3,26 (d, J=14,60 Hz, 1 H) 2,94 - 3,05 (m, 1 H) 2,42 - 2,55 (m, 1 H) 2,36 (dd, J=14,10, 5,04 Hz, 1 H) 2,03 -2,17 (m, 1 H) 1,03 - 1,16 (m, 3 H) 0,96 - 1,00 (m, 9 H) 0,89 - 0,92 (m, 9 H).

## Intermedio 41



20 **Trifluorometanosulfonato de (E)-9-(Triisopropilsililoxy)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridin-6-ilo.** A la solución en THF (25 ml) de DMPU (2,073 ml, 17,20 mmol) y 9-(triisopropilsililoxy)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-(7H)-ona (1,9119 g, 5,73 mmol) a -78 °C se añadió LDA (3,73 ml, 7,45 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas antes de la adición de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (2,66 g, 7,45 mmol). La reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se cargó sobre la columna ultrarrápida, se eluyó con acetato de etilo en hexano de 0 a 15 % a 25 % para dar el producto deseado (2,3g, 86 %). MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 466,33; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,37 (dd, J=4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 1 H) 7,20 (dd, J=7,81, 4,78 Hz, 1 H) 6,43 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 5,26 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 3,16-3,32 (m, 1 H) 2,58 - 2,69 (m, 1 H) 2,29 - 2,39 (m, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 1,01 -1,09 (m, 3 H) 0,93 - 1,00 (m, 9 H) 0,85 (d, J=7,05 Hz, 9 H).

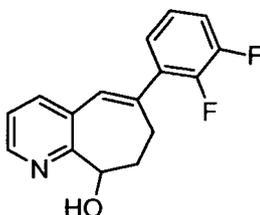
## Intermedio 42



30 **(E)-6-(2,3-difluorofenil)-8-(triisopropilsililoxy)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina.** La mezcla de ácido 2,3-difluorofenilborónico (0,936 g, 5,93 mmol), carbonato sódico (4,57 ml, 9,14 mmol), trifluorometanosulfonato de (E)-9-(triisopropilsililoxy)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridin-6-ilo (2,3 g, 4,94 mmol) y tetrakis (trifenil fosfina) paladio (0) (0,285 g, 0,247 mmol) en tolueno (30 ml) y MeOH (6 ml) se calentó hasta 80 °C en N<sub>2</sub> durante 3 horas. La CLEM

mostró ausencia de material de partida. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua una vez. La capa de acetato de etilo se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con acetato de etilo en hexano de 0 a 25 % dio el producto deseado (0,8797g, 54 %).  $\text{EM(ESI)[M+H]} = 430,43$ .

## Intermedio 43

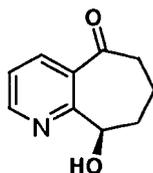


5

**(E)-6-(2,3-difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina-9-ol.** La mezcla de (E)-6-(2,3-difluorofenil)-8-(triisopropilsililo)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina 1,6072 g, 3,74 mmol) y TBAF (7,48 ml, 7,48 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC no mostró más material de partida y la conversión del producto deseado. El disolvente se eliminó al vacío. La reacción se purificó mediante columna ultrarrápida eluida con acetato de etilo en hexano de 0 a 35 % a 50 % para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,825 g, 81 %). Todos los datos analíticos correspondían a los descritos previamente.

10

## Intermedio 44



**(R)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona.** En un matraz de fondo redondo de 1 l se introdujo (S)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (19,14 g, 108 mmol) (obtenida mediante reducción enzimática de la dicetona) en THF (300 ml) para dar una solución de color naranja claro. Se añadieron ácido 4-nitrobenzoico (27,1 g, 162 mmol) y Ph3P (42,5 g, 162 mmol) en nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (31,9 ml, 162 mmol). La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante la noche (5:00 ppm). El color cambió a canela. 15 horas: La CLEM mostró conversión completa. Se añadieron 80 ml de agua, seguido de LiOH (7,76 g, 324 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (alfo del LiOH no se disolvió por completo). 2 h: La CLEM mostró conversión completa (producto/deshidratado ~ 7/1 mediante integración). Se extrajo el THF y la mezcla restante se acidificó lentamente con 40 ml de HCl concentrado (12N). Se añadieron 300 ml de EtOAc. La mezcla se agitó en un embudo de separación de 1 l. (se añadieron 10 ml de hexano para una mejor separación). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (4x100ml). La solución acuosa canela se basificó después lentamente con 50 ml de NaOH 10N y se extrajo con EtOAc (4x150ml). La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (2x100ml). Las capas orgánicas combinadas canela (la TLC mostró el producto deseado, el producto deshidratado y algo del basal) se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un aceite canela (peso bruto: 19,24 g, 100 %), que se usó directamente en la etapa siguiente.  $\text{EM(ESI)[M+H]} = 178,24$ .

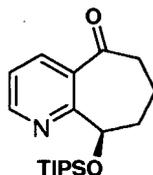
15

20

25

30

## Intermedio 45



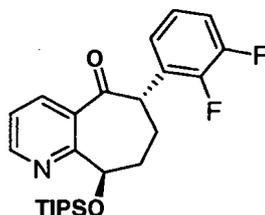
35

40

**(R)-9-(Triisopropilsililo)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona.** En un matraz de fondo redondo de 1 l se introdujo (R)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (19,14 g, 108 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) para dar una solución canela. Después de enfriar hasta 0°C, se añadieron, mediante jeringuilla, TIPS-OTf (29,3 ml, 108 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (30,1 ml, 216 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La CLEM indicó conversión completa. Los volátiles se eliminaron y el residuo se repartió entre solución de agua  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite marrón (37 g). La purificación mediante FCC hasta 20 % de EtOAc/hexano dio el

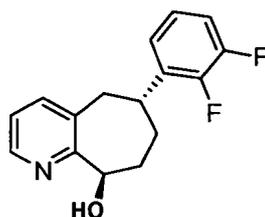
producto como un sólido blanco (26,3 g, 73 % para 2 etapas). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 334,37.

#### Intermedio 46



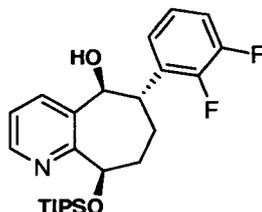
5 **(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ona.** Véase Fox, J.M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1360-1370. En un matraz de 1 l secado al  
 10 horno se añadió terc-butóxido sódico (13,19 g, 137 mmol), ACETATO DE PALADIO (II) (0,948 g, 4,22 mmol), y 2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenil (1,539 g, 4,22 mmol) pesados en una bolsa de nitrógeno. En nitrógeno se  
 15 añadieron (R)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (35,21 g, 106 mmol), Tolueno (106 ml) (desgasificado en el frasco original con gas nitrógeno) y 1-bromo-2,3-difluorobenceno (14,18 ml, 127 mmol) El  
 matraz se agitó a 80 °C en un baño de aceite precalentado durante 20 horas. Los volátiles se eliminaron y el residuo se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (400 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite oscuro. Se pasó a través de un tapón de gel de sílice (cargado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y eluido con EtOAc/hexano hasta un 30 % de EtOAc). El producto bruto se obtuvo como un aceite rojo oscuro (recuperación de masa del 86 %). La RMN de <sup>1</sup>H mostró una proporción de aproximadamente 6/1 del trans-isómero deseado y el cis-isómero. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 446,21.

#### Intermedio 47



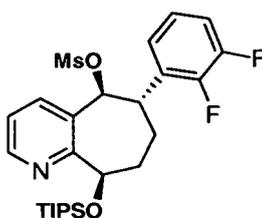
20 **(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (9,59 g, 21,52 mmol) en MeOH (50 ml) para dar una solución amarillo claro. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,628 g, 43,0 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 40 minutos. La CLEM indicó conversión completa (un pico mayoritario y un pico minoritario de isómeros). 1 h: El MeOH se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite amarillo claro (9,63g, 100 %). MS (ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 448,40. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (9,63 g, 21,52 mmol) (sometido a azeotropismo en benceno seco) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) para dar una solución amarillo claro. Después de enfriar hasta 0 °C en un baño de hielo, lentamente se añadieron Ms-Cl (1,845 ml, 23,67 mmol) y Et<sub>3</sub>N (9,00 ml, 64,6 mmol) mediante una jeringuilla en nitrógeno. El baño de enfriamiento se eliminó tras 30 minutos y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas (el color cambió a un canela rojizo). La CLEM mostró conversión completa. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió  
 25 entre solución de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc (150 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite amarillo y se secó durante la noche (10,82 g, 96 %). MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 526,28. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo metanosulfonato de (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (11,31 g, 21,52 mmol) en THF (100 ml) para dar una solución amarillo claro. Lentamente se añadió LAH (16,14 ml, 32,3 mmol) (2M in THF) a través de una jeringuilla en nitrógeno y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora (el color se volvió rojo). La CLEM indicó conversión completa. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y la reacción se inactivó lentamente con agua. Se formó un gel. La combinación de filtración y procesamiento acuoso dio un aceite amarillo claro. La purificación mediante FCC hasta 70 % de EtOAc/hexano dio el primer pico del producto deseado como un aceite canela denso (se secó en 4 días. 1,44g, 24 %), RMN de <sup>1</sup>H y HPLC/CLEM correspondieron al racemato descrito anteriormente. Se pudo recuperar hasta un 22 % de los  
 35 diversos dioles hidrolizados.  
 40

## Intermedio 48



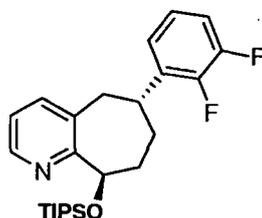
5 **(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridin-5-ol.** En un matraz de fondo redondo de 1 l se introdujo (9R)-6-(2,3- difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (48 g, 108 mmol) en ciclopentilmetiléter (400 ml) para dar una solución canela. Después de enfriar hasta -15 °C en un baño de hielo-MeOH, se añadió BOROHIDRURO DE LITIO (9,39 g, 431 mmol) y la mezcla (heterogénea) se calentó gradualmente hasta 10 °C en 4 horas y se agitó a TA durante 30 minutos. La CLEM indicó una conversión muy buena. Lentamente se inactivó con 30 ml de MeOH y la mayoría de los volátiles se retiraron en alto vacío. El resto se diluyó con EtOAc y lentamente se inactivó con agua con buena agitación. La  
10 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las capas se separaron. La capa orgánica oscura se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite oscuro (48 g, 100 %). Directamente se llevó a la siguiente reacción. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 448,14.

## Intermedio 49



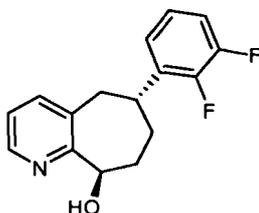
15 **(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridin-5-il-metano.** En un matraz de fondo redondo de 1 l se introdujo (5R,6S,9R)-6-(2,3- difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (47,17 g, 105 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> (500 ml) para dar una solución canela. Se añadió Ms-Cl (24,63 ml, 316 mmol) a 0 °C, seguido de Et<sub>3</sub>N (73,4 ml, 527 mmol) en un embudo de goteo en nitrógeno (11:00am). Tras la adición gota a gota de Et<sub>3</sub>N, la suspensión se agitó a TA durante 2 horas. La CLEM mostró el ion parental producto mayoritario (solapado con el mp en CLEM). El disolvente se eliminó y el residuo se trató lentamente con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (300 ml). Se añadió EtOAc (400 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un aceite canela, que se usó en la siguiente reacción sin purificación ni caracterizaciones adicionales. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 526,14.  
20

## Intermedio 50



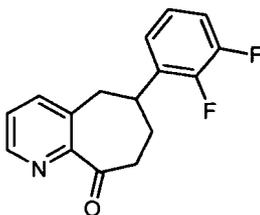
25 **(6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridina.** En un matraz de 2 l se introdujo metanosulfonato de (5S,6S,9R)-6-(2,3- difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (55,2 g, 105 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en THF (300 ml) para dar una solución canela. Gota a gota se añadió superhidruro (525 ml, 525 mmol) (1,0M in THF) a través de un embudo de goteo en nitrógeno y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. Se eliminó el THD y el aceite canela se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (400 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite canela (cerca de 60 g). La purificación mediante FCC (columna concentrada de 2,5 l) hasta 30 % de EtOAc/hexano no dio una purificación buena, pero se eliminó la basura basal (no muy activa) (uso de solo un tapón de sílice y <10 % EtOAc/hexano también vale). Todas las fracciones menos polares recogidas se combinaron y se concentraron hasta un aceite canela (33,58 g), y se usó directamente en la etapa siguiente. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 432,19.  
30  
35

## Intermedio 51



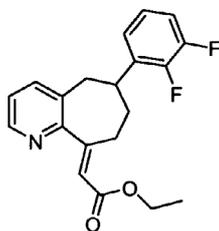
5 **(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** En un matraz de fondo redondo de 1 l se introdujo (6R,9R)-6-(2,3- difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (19,58 g, 45,4 mmol) en THF (400 ml) para dar una solución canela. Se añadió TBAF (54,4 ml, 54,4 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla se agitó a TA durante la noche. 15 h: La CLEM indicó conversión completa. Se eliminó el THF. El residuo se combinó con 78213-100 y se repartió entre 400 ml de EtOAc y 300ml de agua. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un aceite marrón. La purificación cuidadosa mediante FCC con gradiente de hasta 20 % de EtOAc/hexano puede eliminar la mancha ligeramente menos polar. Todos los productos se sometieron a recristalización en MeOH. Se obtuvo una estructura de rayos X. El rendimiento global de la hidroxiketona protegida con TIPS fue de más del 26 %. Todos los datos analíticos correspondían a los descritos previamente. MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 276,15; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,45 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=7,48, 5,04 Hz, 1 H) 7,01 - 7,11 (m, 3 H) 4,92 (dd, J=11,29, 2,14 Hz, 1H) 3,18 - 3,30 (m, 1H) 2,90 - 2,99 (m, 1H) 2,84 (d, J=14,04 Hz, 1 H) 2,33 -2,43 (m, 1 H) 2,16 - 2,26 (m, 2 H) 1,56 -1,73 (m, 1 H).

## Intermedio 52



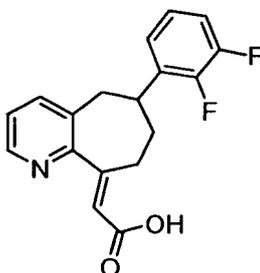
20 **6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-ona.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se introdujo CLORURO DE OXALILO (0,131 ml, 1,497 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una solución incolora a -55°C en nitrógeno. Gota a gota se añadió DMSO (0,212 ml, 2,99 mmol) en 10 minutos. Después de agitar la solución durante 30 minutos adicionales, a través de una cánula se añadió (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (206 mg, 0,748 mmol) (racémico, sometido a azeotropismo con benceno seco) disuelto en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (más 2ml de aclarado) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -50 - -55° C durante 40 minutos adicionales (la solución se convirtió en lechosa). A través de una jeringuilla se añadió Et<sub>3</sub>N (0,521 ml, 3,74 mmol) a -50 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron agua y EtOAc, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un aceite marrón. La TLC (1/1 EtOAc/hexano) mostró dos manchas. La mayoritaria más polar (comparable con el cis-alcohol) y un poco de MP. La purificación mediante FCC hasta 60 % de EtOAc/hexano dio el producto deseado como un aceite incoloro (148 mg, 72 %) más un poco de MP recuperado. MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 274,30; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,57 (dd, J=4,66, 1,64 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 1H) 6,83 -7,04 (m, 2 H) 6,72 (t, J=6,92 Hz, 1 H) 3,50 (dd, J=9,32, 6,30 Hz, 1 H) 3,09 (d, J=6,30 Hz, 2 H) 2,84 - 2,99 (m, 1 H) 2,68 - 2,84 (m, 1 H) 2,03 - 2,17 (m, 1 H) 1,85 - 2,02 (m, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 203,43, 154,56, 152,00-149,39 (dd, J = 13,4 and 247 Hz), 149,52-146,94 (dd, J = 12,5 and 247 Hz), 148,83, 138,77, 134,44, 134,22 (d, J = 11,0 Hz), 125,87, 124,16, 122,36, 115,40 (d, J = 17,0 Hz), 39,62, 36,83, 35,19, 27,33.

## Intermedio 53



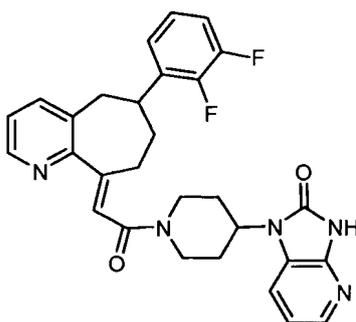
2-(6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-iliden)acetato de (E)-etilo. Véase Nagarajan, S. R. et al. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 3390-3412. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-ona (148 mg, 0,542 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en tolueno (6 ml) para dar una solución incolora. Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (208 mg, 0,596 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche (4:30 pm). 16 h: La CLEM mostró conversión completa en el producto deseado. La TLC (1/1 de EtOAc/hexano) mostró un pico principal menos polar (un poco menos polar que el trans-alcohol de partida). Se eliminó el tolueno y el residuo se purificó mediante FCC hasta 50 % de EtOAc/hexano para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (139 mg, 75 %). Tanto la RMN de  $^1\text{H}$  como la RMN de  $^{13}\text{C}$  se realizaron y confirmaron que la estructura era un isómero individual. EM(ESI)[M+H $^+$ ] = 346,46; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 8,43 (dd, J=4,78, 1,76 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J=7,55, 1,51 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=7,55, 4,78 Hz, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 2 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 4,17 (c. J=7,05 Hz, 2 H) 3,25 - 3,43 (m, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 1 H) 2,93 - 3,05 (m, 1 H) 2,88 (dd, J=14,86, 3,27 Hz, 1 H) 2,04 -2,21 (m, 1 H) 1,83 -2,02 (m, 1 H) 1,25 (t, J=7,05 Hz, 3 H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 166,45, 159,22, 158,59, 151,99-149,47 (dd, J = 13,4 and 247 Hz), 149,39-146,90 (dd, J = 12,7 and 245 Hz), 147,55, 137,88, 135,46 (d, J = 11,4 Hz), 133,41, 123,98, 123,25, 122,43, 120,89, 115,09 (d, J = 16,9 Hz), 59,94, 38,62, 36,30, 32,49, 28,85, 14,27.

## Intermedio 54



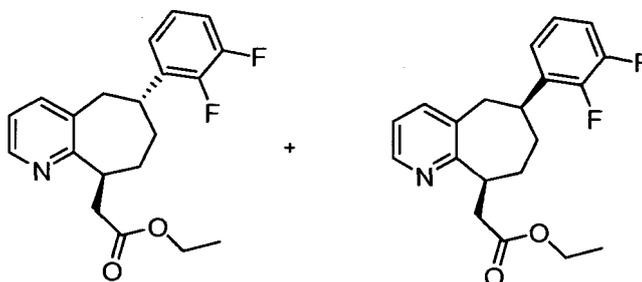
Ácido (E)-2-(6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-iliden)acético. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (2-(6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-ilideno)acetato de (E)-etilo (11,8 mg, 0,034 mmol) en THF (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió LiOH (0,2 ml, 0,200 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche (4:30pm). 16 h: La CLEM indicó que quedaba un poco de MP. Se añadieron 0,5 ml y la mezcla se agitó durante 24 horas más. La CLEM indicó una conversión completa. Se concentró y se secó además en alto vacío para eliminar el agua hasta obtener un sólido blanco. Se secó adicionalmente mediante azeotropismo con benceno seco en alto vacío durante 4 horas. Después, el sólido blanco se sometió directamente a la siguiente reacción. EM(ESI)[M+H $^+$ ] = 316,21.

## Intermedio 55



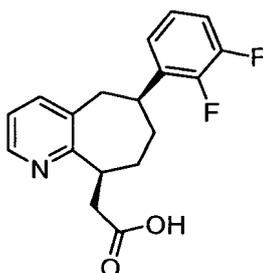
(E)-1-(1-(2-(6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-iliden)acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo ácido (E)-2-(6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-iliden)acético (10,72 mg, 0,034 mmol) y 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona (22,26 mg, 0,102 mmol) (sal bis-HCl) en CH $_2$ Cl $_2$  (2 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadieron base de Hunig (0,030 ml, 0,170 mmol) y 3-(DIETOXIFOSFORILOXI)-1,2,3-BENZO-TRIAZIN-4(3H)-ONA 20,35 mg, 0,068 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DMF (0,5 ml). La mayoría de los sólidos se disolvieron. Se agitó a TA durante 44 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na $_2$ SO $_4$  y se concentró hasta un aceite/gel canela. La purificación mediante FCC hasta 8 % de MeOH en CH $_2$ Cl $_2$  dio el producto deseado en forma de una espuma blanca (18 mg, 100 %). EM(ESI)[M+H $^+$ ] = 516,27; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 11,18 (a. s., 1 H) 8,45 (dd, J=4,78, 1,26 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=6,55 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,15 (dd, J=7,68, 4,91 Hz, 1 H) 6,84 - 7,08 (m, 4 H) 6,73 (d, J=2,52 Hz, 1 H) 4,91 (d, J=12,59 Hz, 1 H) 4,61 (td, J=12,15, 3,65 Hz, 1 H) 4,34 (d, J=12,84 Hz, 1 H) 3,37 (a. s., 1 H) 3,02 -3,31 (m, 3 H) 2,66 - 2,97 (m, 3 H) 2,05 - 2,36 (m, 4 H) 1,86 -2,00 (m, 2 H).

## Intermedios 56 y 57



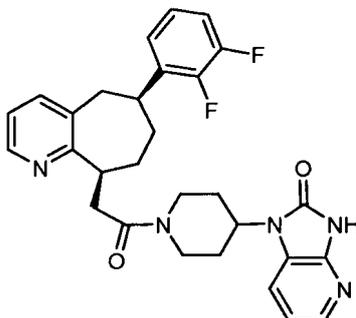
2-(6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetato de etilo (6,9) y 2-(6,9-cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetato de etilo. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo 2-(6-(2,3- difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-ilideno)acetato de (E)-etilo (113,6 mg, 0,331 mmol) en MeOH (6 ml) para dar una solución incolora. Se añadió PdC (35,2 mg, 0,033 mmol). La mezcla se agitó en globo de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró, se lavó y se concentró. La purificación mediante FCC hasta 50 % de EtOAc/hexano dio los dos productos deseados, ambos como un aceite incoloro. Se obtuvieron la RMN de  $^1\text{H}$  y la RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1 (50,0 mg, 40,5 %) y 2 (66,7mg, 54 %) y se confirmó la estructura. El menos polar (1) es, muy probablemente, el isómero trans, en comparación con los análogos de carbamato (la proporción trans/cis es de 1/1,33). EM(ESI)[M+H $^+$ ] = 346,25 (Tr = 2,20 y 2,42 min en una columna XBridge 4,6 x 50 mm S5 con un recorrido de 4 minutos). **Producto trans:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 8,32 (dd, J=4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J=7,43, 1,64 Hz, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 4 H) 4,06 - 4,23 (m, 2 H) 3,68 (ddd, J=10,20, 7,68, 7,55 Hz, 1 H) 3,32 -3,47 (m, 1 H) 3,22 (dd, J=16,24, 7,93 Hz, 1 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 2,74 (d, J= 14, 10 Hz, 1 H) 2,59 (dd, J=16,12, 7,05 Hz, 1 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 1,91 (dt, J=13,85, 3,40 Hz, 1 H) 1,43 - 1,61 (m, 1 H) 1,17-1,28 (m, 3 H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 173,58, 162,50, 152,01-149,41 (dd, J = 13,3 and 246 Hz), 149,41 -146,73 (dd, J = 24,0 and 244 Hz), 146,28, 136,95, 136,86, 135,45, 124,15, 122,10, 121,41, 114,88 (d, J =17,0 Hz), 60,13, 41,59, 40,78, 38,58, 38,38,37,76,32,90,14,27, **Producto cis:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 8,35 (dd, J=4,91, 1,64 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=7,30, 1,51 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J=7,55, 4,78 Hz, 1 H) 6,89 -6,97 (m, 2 H) 6,79 - 6,89 (m, 1 H) 4,03 - 4,16 (m, 2 H) 3,77 (dt, J=7,62, 3,87 Hz, 1 H) 3,26(a. s., 1 H) 3,10 (d, J=6,04 Hz, 2 H) 2,99 (dd, J=15,23, 7,43 Hz, 1 H) 2,76 (dd, J=15,23, 8,18 Hz, 1 H) 1,77 - 2,07 (m, 4 H) 1,14 - 1,25 (m, 3 H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 172,62, 161,47, 152,00-149,40 (dd, J = 13,7 and 247 Hz), 149,53-146,75 (dd, J = 20,2 and 245 Hz), 146,90, 137,97, 136,72 (d, J = 11,4 Hz), 133,82, 123,96, 122,41, 121,71, 114,82 (d, J = 17,1 Hz), 60,34, 39,41, 36,84, 36,70, 35,68, 31,42, 29,64, 14,21.

## Intermedio 58



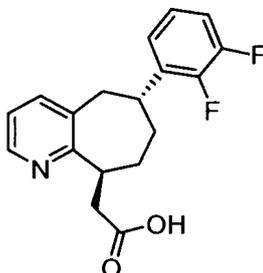
Ácido 2-(6,9-cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridin-9-i) acético. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo 2-(6,9-cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetato de etilo (66,7 mg, 0,193 mmol) en THF (2 ml), para dar una solución incolora. Se añadió LiOH (0,4 ml, 0,400 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. 16 h: La CLEM indicó buena conversión, probablemente con MP. Se añadieron 1 ml y la mezcla se agitó durante 24 horas más. La CLEM indicó una conversión completa. Se concentró y se secó además en alto vacío para eliminar el agua hasta obtener un sólido blanco. Se secó adicionalmente mediante azeotropismo con benceno seco en alto vacío durante 4 horas. Después, el sólido blanco se sometió directamente a la siguiente reacción. EM(ESI)[M+H $^+$ ] = 318,22.

## Ejemplo 5



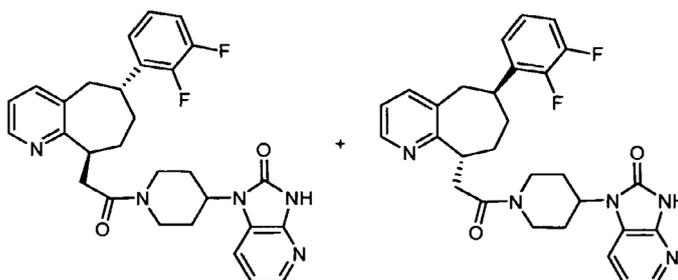
5 **1-(1-(2-(6,9-Cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo ácido 2-((6,9-cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-acético (61,2 mg, 0,193 mmol) y 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (126 mg, 0,579 mmol) (sal bis-HCl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadieron base de Hunig (0,169 ml, 0,965 mmol) y 3-(DIETOXIFOSFORILOXI)-1,2,3-BENZO-TRIAZIN-4(3H)-ONA (115 mg, 0,386 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DMF (1 ml). La mayoría de los sólidos se disolvieron. Se agitó a TA durante la noche. 20 h: La CLEM mostró ausencia de MP y producto más un pico menos polar. 44 h: El pico menos polar disminuyó. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hasta un aceite marrón. La purificación mediante FCC (ISCO) hasta 8 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado en forma de una espuma canela (91 mg, 87 %) para 2 etapas). CLEM: >95 %. La RMN de <sup>1</sup>H confirmó la estructura. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 518,34; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,57 (a. s., 1 H) 8,36 (a. s., 1 H) 8,04 (d, J=4,78 Hz, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 6,69 - 7,07 (m, 5 H) 4,81 (t, J=15,36 Hz, 1 H) 4,61 (td, J=12,21, 4,03 Hz, 1 H) 4,16 - 4,39 (m, 1 H) 3,77 - 4,00 (m, 1 H) 3,07 - 3,49 (m, 4 H) 2,53 - 3,04 (m, 3 H) 1,65 - 2,47 (m, 8 H).

## Intermedio 59



20 **Ácido 2-(6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-acético.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo 2-(6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-acetato de etilo (50,0 mg, 0,145 mmol) en THF (2 ml), para dar una solución incolora. Se añadió LiOH (0,4 ml, 0,400 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. 16 h: La CLEM indicó que quedaba un poco de MP. Se añadieron 1 ml y la mezcla se agitó durante 24 horas más. La CLEM indicó una conversión completa. La mezcla se concentró y se secó además en alto vacío para eliminar el agua hasta obtener un sólido blanco. Se secó adicionalmente mediante azeotropismo con benceno seco en alto vacío durante 4 horas. Después, el sólido blanco se sometió directamente a la siguiente reacción. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 318,22.

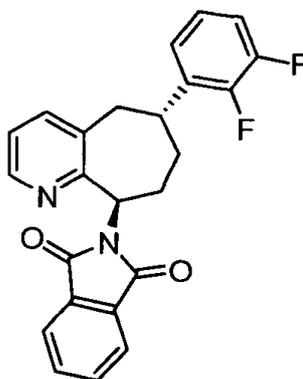
## Ejemplos 6 y 7



**1-(1-(2-((6R,9S)-6-(2,3-Difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-**

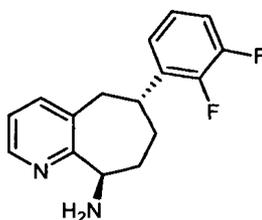
imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y 1-(1-(2-((6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo ácido 2-((6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-acético (46,0 mg, 0,145 mmol) y 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (95 mg, 0,435 mmol) (sal bis-HCl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadieron base de Hunig (0,127 ml, 0,725 mmol) y 3-(DIETOXIFOSFORILOXI)-1,2,3-BENZO-TRIAZIN-4(3H)-ONA 87 mg, 0,290 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DMF (1 ml). La mayoría de los sólidos se disolvieron. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 44 h: La CLEM indicó conversión completa. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite/gel canela. La purificación mediante FCC (ISCO) hasta 8 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado en forma de una espuma canela (68mg, 86 %) para 2 etapas). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 518,27; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,44 (a. s., 1 H) 8,25 - 8,42 (m, 1 H) 8,05 (d, J=5,29 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=8,44 Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 1 H) 6,83 - 7,10 (m, 5 H) 4,87 (d, J=12,34 Hz, 1 H) 4,53 - 4,73 (m, 1 H) 4,43 (t, J=15,36 Hz, 1 H) 3,81 - 4,00 (m, 1 H) 3,36 - 3,60 (m, 2 H) 3,24 (t, J=12,97 Hz, 1 H) 2,94 (t, J=11,21 Hz, 1 H) 2,33 - 2,80 (m, 4 H) 2,05 - 2,31 (m, 3 H) 1,80 - 2,05 (m, 3 H) 1,38 - 1,63 (m, 1 H). El producto racémico se resolvió mediante HPLC quiral (columna analítica Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: MeOH al 40 % en CO<sub>2</sub>; Temp: 35°C; Caudal: 2,0 ml/min. durante 26 min; Inyección: 5 μl de ~2mg/ml in MeOH). El compuesto (6R, 9S) fue el primer pico con tR = 13,88 min, mientras que el compuesto (6S, 9R) fue el segundo pico con tR = 19,19min).

Intermedio 60



Ácido trans-2-(6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridin-9-il)isooindolin-1,3-diona. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo (6,9-cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-diol (1,56 g, 1,776 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron isoindolina-1,3-diona (1.667 g, 11,33 mmol) y TRIFENILFOSFINA (2,97 g, 11,33 mmol) a 0° C, seguido de DIAD (1.653 ml, 8,50 mmol). La mezcla se calentó hasta la TA en nitrógeno durante la noche. 17 h: La CLEM mostró conversión completa. Se concentró hasta sequedad. La purificación mediante FCC directa hasta 50 % de EtOAc/hexano dio dos productos cercanos. Los picos mixtos (incluido el producto secundario deshidratado) se combinaron y se concentraron para dar un sólido blanco, que se usó directamente en la etapa siguiente. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 405,23.

Intermedio 61

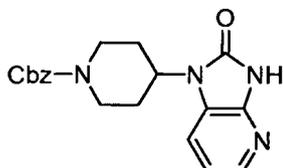


Trans-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-amina. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo 2-((6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)isooindolina-1,3-diona (2.293 g, 5,67 mmol) en MeOH (50 ml), para dar una suspensión blanca. Se añadió HIDRAZINA (5 ml, 159 mmol) (se usaron 5 ml de hidrazina) y la mezcla se agitó en un baño de aceite precalentado a 70 °C en nitrógeno durante 5 horas (los sólidos fueron desapareciendo gradualmente y los nuevos sólidos salieron gradualmente). La CLEM mostró conversión completa. El residuo se repartió entre NaOH 0,5N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La FCC hasta 10 % de MeOG (con amoniaco 2M) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado como un aceite incoloro (0,65g, 42 % para dos etapas, alguna podría haberse perdido durante la purificación), que solidificó hasta obtener un sólido blanco tras reposo. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 275,26; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm

8,38 (d, J=4,78 Hz, 1H) 7,30 - 7,41 (m, 1 H) 6,89 - 7,10 (m, 4 H) 4,28 (d, J=10,58 Hz, 1 H) 3,13 - 3,29 (m, 1 H) 2,63 - 3,00 (m, 4 H) 2,02 -2,15 (m, 3 H) 1,51 -1,70 (m, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 170,83, 151,85-149,39 (dd, J = 13,3 and 246 Hz), 149,29-146,72 (d, J = 12,5 and 245 Hz), 146,24, 137,11, 136,62 (d, J = 11,6 Hz), 134,30, 124,17, 122,10, 121,78, 114,95 (d, J = 17,1 Hz), 55,25, 40,52, 37,57, 37,04, 37,00.

5

## Intermedio 62

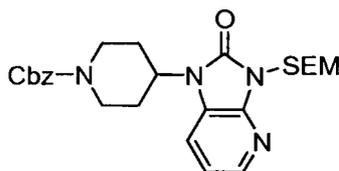


10

**4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo** En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en horno se introdujo 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona diclorhidrato (2,91 g, 9,99 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) para dar una suspensión canela. Se añadió Et<sub>3</sub>N (5,57 ml, 40,0 mmol) en nitrógeno. Gota a gota mediante una jeringuilla se añadió CLOROFORMIATO DE BENCILO (1,421 ml, 9,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (2: 00pm). La CLEM indicó buena conversión (con algo de MP restante). La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC hasta 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (2,17g, 62 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 353,30, Se llevó a la siguiente etapa sin caracterización adicional.

15

## Intermedio 63



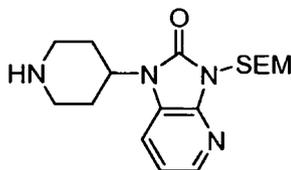
20

**4-(2-oxo-3-((2-(trimetilsilil)epoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,62 g, 4,60 mmol) en THF (40 ml) para dar un solución incolora. Se añadió NaH (0,552 g, 22,99 mmol) (en exceso). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió SEM-Cl (0,897 ml, 5,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 16 h: La CLEM indicó buena conversión. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y lentamente se inactivó con agua (con evolución de gas). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite ligeramente verde. La TLC (10 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio una mancha azul mayoritaria (Tr~ 0,25) (ligeramente menos polar que el MP). La purificación mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado como un aceite incoloro (1,92g, 87 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 483,33; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,25 -7,40 (m, 6 H) 6,82 - 6,94 (m, 1 H) 6,60 (t, J=7,05 Hz, 1 H) 5,66 (s, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 4,45 - 4,63 (m, 1 H) 4,33 (a. s., 2 H) 3,55 - 3,69 (m, 2 H) 2,88 (d, J=1,01 Hz, 2 H) 2,06 (d, J=9,06 Hz, 2 H) 1,80 (d, J=11,58 Hz, 2 H) 0,82 - 1,00 (m, 2 H) -0,13 - -0,03 (m, 9 H)..

25

30

## Intermedio 64

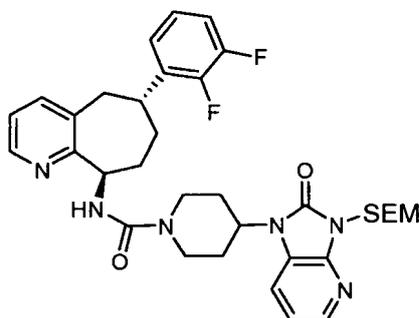


35

**1-(Piperidin-4-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo 4-(2-oxo-3-((2-(trimetilsilil)epoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,85 g, 3,83 mmol) en MeOH (30 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd/C (0,408 g, 0,383 mmol) y la mezcla se agitó en globo de hidrógeno durante la noche. 17 h: La CLEM indicó conversión completa. Se filtró, se lavó y se concentró en alto vacío hasta obtener una espuma incolora (1,31g, 100 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 349,29; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,55 (a., 1 H) 7,64 - 8,06 (m, 1 H) 7,42 (a. s., 1 H) 6,81 (a. s., 1 H) 5,66 (a. s., 2 H) 4,73 (d, J=13,85 Hz, 1 H) 3,42 - 3,89 (m, 4 H) 3,08 - 3,42 (m, 2 H) 2,88 (a. s., 2 H) 1,72 -2,16 (m, 2 H) 0,76 - 0,94 (m, 2 H) -0,22 - -0,08 (m, 9 H).

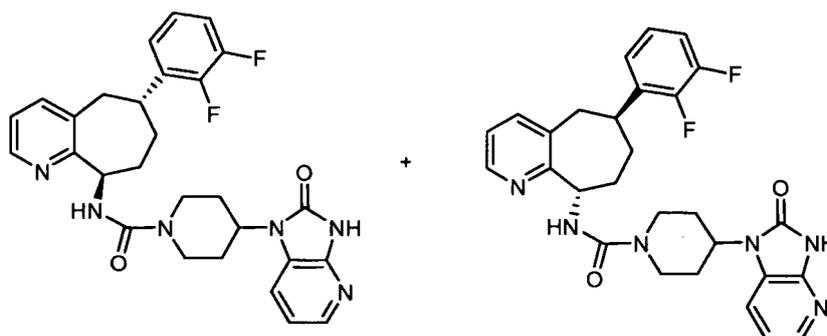
40

## Intermedio 65



5 **N-((6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-3-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se introdujo 1-(piperidin-4-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (262 mg, 0,752 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Et<sub>3</sub>N (0,192 ml, 1,379 mmol) en nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta -20°C. Gota a gota se añadió cloroformiato de triclorometilo (0,061 ml, 0,502 mmol). La mezcla se calentó gradualmente con agitación hasta 10°C durante 1 hora, durante la cual la solución se convirtió en ligeramente amarilla. La TLC (10 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró una mancha azul brillante mayoritaria menos polar sin MP basal. Se concentró hasta sequedad (sólidos blancos) en vacío doméstico y se secó además en alto vacío. A través de una cánula se añadió (6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (172 mg, 0,627 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,192 ml, 1,379 mmol) disuelto 1 ml de THF (más 2ml de aclarado) a TA. Se añadió más Et<sub>3</sub>N (0,192 ml, 1,379 mmol). La suspensión amarillo claro resultante se agitó en nitrógeno durante la noche. 16 h: La CLEM mostró conversión completa. Se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado (465 mg, 93 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 649,34; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,36 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 7,96 -8,09 (m, 1 H) 7,55 (d, J=4,27 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,13 (t, J=6,10 Hz, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 3 H) 6,93 (dd, J=7,32, 5,49 Hz, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 5,11 (dd, J=10,38, 3,66 Hz, 1 H) 4,53 - 4,66 (m, 1 H) 4,33 (t, J=11,29 Hz, 2 H) 3,70 (t, J=8,24 Hz, 2 H) 3,25 - 3,44 (m, 1 H) 2,84 - 3,05 (m, 3 H) 2,77 (d, J=14,04 Hz, 1 H) 2,19-2,50 (m, 4 H) 2,11 (d, J=14,04 Hz, 1H) 1,91 (d, J=11,29 Hz, 2 H) 1,53 (t, J=12,05 Hz, 1 H) 0,95 (t, J=8,24 Hz, 2 H) -0,06 (s, 9 H).

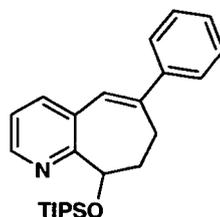
## Ejemplos 8 y 9



25 **N-((6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,8-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-i)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida y N-((6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo N-((6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-3-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida (racemato) (200 mg, 0,308 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) para dar una solución canela. Se añadió TFA (1.000 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. La CLEM indicó una conversión completa. Los volátiles se eliminaron El residuo se repartió entre NaOH 0,5N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (la CLEM no indicó producto en la capa acuosa). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta una espuma canela. La purificación mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto racémico deseado (118mg, 74 %) en una espuma/sólida incolora. La CLEM indicó una pureza > 95 %. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 519,24; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,78 (a. s., 1 H) 8,23 - 8,41 (m, 1 H) 7,98 (d, J = 4,28 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 4,28 Hz, 1 H) 7,34 -7,47 (m, 1 H) 7,19 -7,33 (m, 1 H) 7,07 (dd, J = 7,43, 4,91 Hz, 1 H) 6,90 -7,02 (m, 3 H) 6,87 (dd, J = 7,81, 5,29 Hz, 1 H) 5,12 (dd, J = 10,45, 3,90 Hz, 1 H) 4,46 - 4,64 (m, 1 H) 4,19 -4,42 (m, 2 H) 3,28 (t, J = 12,59 Hz, 1 H) 2,88 - 3,05 (m, 2 H) 2,77 -2,86 (m, 1 H) 2,71 (d, J = 13,85 Hz, 1 H) 2,41 (d, J = 13,3 5 Hz, 1 H) 2,14 -2,34 (m, 3 H) 2,04 (d, J = 12,09 Hz, 1 H) 1,86 (d, J = 10,32 Hz, 2

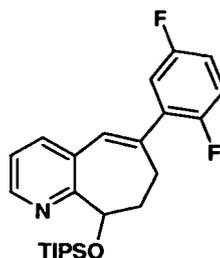
H) 1,37 - 1,58 (m, 1 H). El producto racémico se resolvió mediante HPLC quiral (columna analítica Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm, 5  $\mu$ n; Fase móvil: MeOH al 40 % en CO<sub>2</sub>; Temp: 35°C; Caudal: 2,0 ml/min, durante 32 min; UV monitorizada a 292 nm; Inyección: 5  $\mu$ l de ~2mg/ml in MeOH). El compuesto (6R, 9R) fue el primer pico con tR = 15,26 min, mientras que el compuesto (6S, 9S) fue el segundo pico con tR = 24,98 min).

5

**Intermedio 66**

**(E)-6-fenil-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina.** La mezcla de ácido fenilborónico (0,060 g, 0,495 mmol), carbonato sódico (0,382 ml, 0,764 mmol), trifluorometanesulfonato de (E)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridin-6-ilo (0,1922 g, 0,413 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,024 g, 0,021 mmol) en tolueno (5 ml) y MeOH (1 ml) se calentó hasta 80 ° C en N<sub>2</sub> durante 3 horas. La CLEM mostró ausencia de material de partida. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua una vez. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, para dar el producto bruto. El producto bruto se usó como tal. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 394,32.

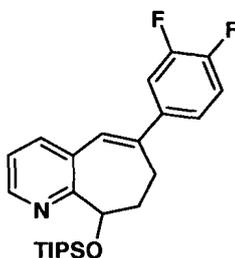
10

**Intermedio 67**

15

**(E)-6-(2,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina.** La mezcla de ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,088 g, 0,554 mmol), carbonato sódico (0,427 ml, 0,854 mmol), [reactantes] y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,027 g, 0,023 mmol) en tolueno (5 ml) y MeOH (1 ml) se calentó hasta 80 ° C en N<sub>2</sub> durante 3 horas. La CLEM mostró ausencia de material de partida. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua una vez. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, para dar el producto bruto. El producto bruto se usó como tal. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 430,29.

20

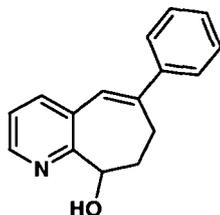
**Intermedio 68**

25

**(E)-6-(3,4-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina.** La mezcla de ácido 3,4-difluorofenilborónico (0,083 g, 0,527 mmol), carbonato sódico (0,406 ml, 0,813 mmol), trifluorometanesulfonato de (E)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridin-6-ilo (0,2045 g, 0,439 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,025 g, 0,022 mmol) en tolueno (5 ml) y MeOH (1 ml) se calentó hasta 80 ° C en N<sub>2</sub> durante 3 horas. La CLEM mostró ausencia de material de partida. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua una vez. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, para dar el producto bruto. El producto bruto se usó como tal. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 430,36.

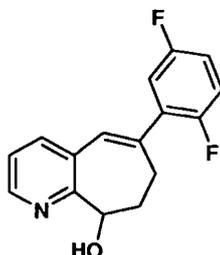
30

## Intermedio 69



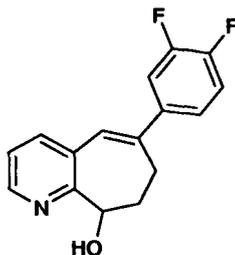
5 **(E)-6-fenil-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** A la solución en THF (5 ml) de (E)-6-fenil-9-(trisisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina (0,2049 g, 0,521 mmol) se añadió TBAF (1,041 ml, 1,041 mmol) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó mediante vacío para dar el producto bruto. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 238,25.

## Intermedio 70



10 **(E)-6-(2,5-difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina-9-ol.** A la solución en THF (5 ml) de (E)-6-(2,5-difluorofenil)-9-(trisisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina (0,2049 g, 0,477 mmol) se añadió TBAF (0,954 ml, 0,954 mmol) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se purificó mediante columna ultrarrápida eluida con acetato de etilo en hexano de 0 a 50 % a 100 % (102,2mg, 78 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 274,23; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,37 (dd, J = 4,78, 1,26 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J = 7,81, 1,26 Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 6,87 - 7,05 (m, 3 H) 6,44 (s, 1 H) 5,74 (a. s., 1 H) 4,77 (dd, J = 10,45, 2,64 Hz, 1 H) 2,79 - 2,93 (m, 1 H) 2,66 -2,77 (m, 1 H) 2,48 -2,60 (m, J = 13,53, 5,45, 5,45, 2,77 Hz, 1 H) 1,97 -2,11 (m, 1 H).

## Intermedio 71

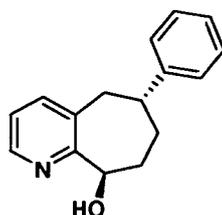


20 **(E)-6-(3,4-difluorofenil)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina-9-ol.** A la solución en THF (5 ml) de (E)-6-(3,4-difluorofenil)-9-(trisisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina (0,189 g, 0,439 mmol) se añadió TBAF (0,878 ml, 0,878 mmol) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se purificó mediante columna ultrarrápida eluida con acetato de etilo en hexano de 0 a 50 % a 100 % (93,5mg, 78 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 274,23.

25 Procedimiento reductor general: Los sustratos (de la desprotección con TBAF) con Pd/C (10 % de carbón activado) (5 % mol) en MeOH (5 ml) se hidrogenaron con un globo de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante columna ultrarrápida eluida con acetato de etilo en hexano de 0 a 50 % a 100 %. Los productos trans fueron mucho más polares como productos mayoritarios, mientras que los productos cis fueron mucho más polares como productos mayoritarios.

30

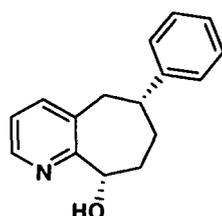
## Intermedio 72



**(6,9-trans)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** De 0,224 mmol de material de partida se obtuvieron 15 mg de producto. Combinado con el cis-isómero, el rendimiento fue 98 %. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 240,32.

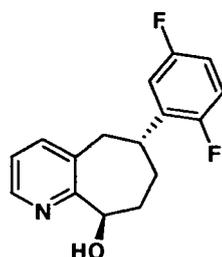
5

## Intermedio 73



**(6,9-cis)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** De 0,224 mmol de material de partida se obtuvieron 38 mg de producto. Combinado con el trans-isómero, el rendimiento fue 98 %. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 240,32.

## Intermedio 74

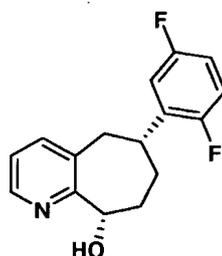


10

**(6,9-trans)-6-(2,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** De 0,374 mmol de material de partida se obtuvieron 19,3 mg de producto (trans, mancha menos polar, R<sub>f</sub> ~ 0,7, 25 % de acetato de etilo en hexano). Combinado con el cis-isómero, el rendimiento fue 90 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,36 - 8,45 (m, 1 H) 7,46 (dd, J = 7,55, 1,26 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 7,43, 4,91 Hz, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H) 6,83 - 6,92 (m, 1 H) 4,87 (dd, J = 11,33, 2,01 Hz, 1 H) 3,05 - 3,19 (m, 1 H) 2,74 - 2,89 (m, 2 H) 2,25 - 2,35 (m, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 1,56 - 1,68 (m, 2 H).

15

## Intermedio 75

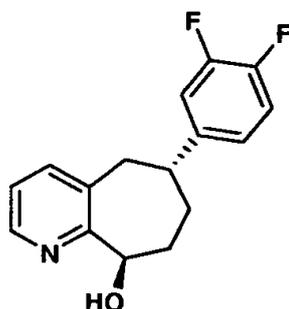


**(6,9-cis)-6-(2,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** De 0,374 mmol de material de partida se obtuvieron 92,4 mg de producto (cis, pico más polar, R<sub>f</sub> ~ 0,5, 50 % de acetato de etilo en hexano). Combinado con el trans-isómero, el rendimiento fue 90 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,18 - 8,33 (m, 1 H) 7,22 - 7,35 (m, 1 H) 7,03 (dd, J = 7,55, 5,04 Hz, 1 H) 6,93 (td, J = 9,25, 4,66 Hz, 1 H) 6,70 - 6,87 (m, 2 H) 4,92 - 5,07 (m, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 1 H) 3,29 (t, J = 8,44 Hz, 1 H) 2,89 (dd, J = 14,10, 2,27 Hz, 1 H) 2,14 - 2,30 (m, 1 H) 1,91 - 2,11 (m, 3 H).

20

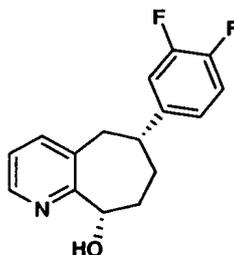
25

## Intermedio 76



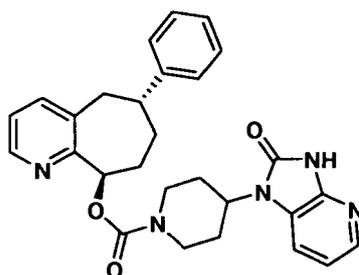
5 **(6,9-trans-6-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** De 0,342 mmol de material de partida se obtuvieron 15 mg de producto. Combinado con el cis-isómero, el rendimiento fue 86 %. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 276,23; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,30 - 8,48 (m, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 1 H) 6,88 - 7,18 (m, 4 H) 5,93 (br, s, 1 H) 4,85 (dd, J = 11,21, 2,14 Hz, 1 H) 3,10 (dd, J = 14,10, 11,58 Hz, 1 H) 2,71 - 2,85 (m, 1 H) 2,47 - 2,57 (m, 1 H) 2,27 - 2,36 (m, 1 H) 1,97 - 2,18 (m, 2 H) 1,47 - 1,68 (m, 1 H).

## Intermedio 77



10 **(6,9-cis)-6-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** De 0,342 mmol de material de partida se obtuvieron 66,4 mg de producto. Combinado con el trans-isómero, el rendimiento fue 86 %. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 276,23; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,33 (dd, J = 5,04, 1,51 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 (dd, J = 7,43, 4,91 Hz, 1 H) 6,93 - 6,99 (m, 1 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 6,75 (dd, J = 4,15, 2,14 Hz, 1 H) 5,27 (a. s., 1 H) 4,95 (dd, J = 9,19, 2,64 Hz, 1 H) 3,15-3,33 (m, 1 H) 3,00-3,13 (m, 2H) 2,01 - 2,25 (m, 3 H) 1,83-1,97 (m, 1 H).

## Ejemplo 10

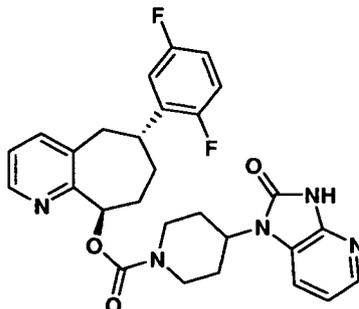


20 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** A la suspensión en THF (5 ml) del compuesto 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,080 g, 0,100 mmol) con trietilamina (1:3) troclorhidrato (0,080 g, 0,100 mmol) y (6R,9R)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (0,016 g, 0,067 mmol) se añadió NaH (0,025 g, 1,003 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo agua.

25 La reacción se repartió adicionalmente entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó dos veces con agua antes de secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrar y concentrar. Se realizó columna ultrarrápida (eluida con metanolina CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 5 % a 10 %) (31,1 mg, 87 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 484; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,45 (d, J = 4,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 5,19 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,32 Hz, 2 H) 7,33 (t, J = 7,78 Hz, 2 H) 7,23 (d, J = 7,93 Hz, 3 H) 7,12 (a. s., 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 6,05 (d, J = 10,99 Hz, 1 H) 4,64 (a. s., 3 H) 3,33 (dd, J = 13,89, 11,75 Hz, 1 H) 3,05 (a. s., 2 H) 2,88 (d, J = 14,34 Hz, 1 H) 2,61 (td, J = 11,06, 3,20 Hz, 1 H) 1,79 - 2,35 (m, 9 H).

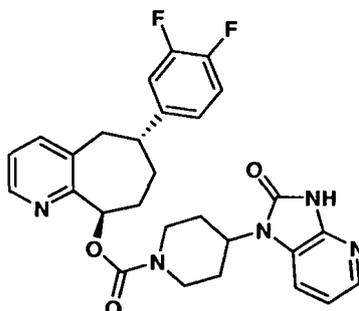
30

## Ejemplo 11



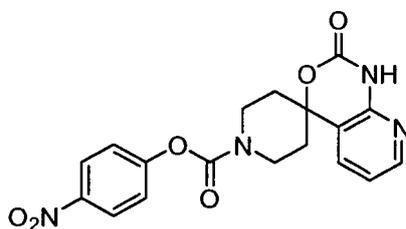
5 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-6-(2,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** A la suspensión en THF (5 ml) del compuesto 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo con trietilamina (1:3) triclorhidrato (0,113 g, 0,142 mmol) y (6R,9R)-6-(2,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol con (6S,9S)-6-(2,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (1:1) (0,052 g, 0,094 mmol) a TA se añadió NaH (0,036 g, 1,417 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo agua. La reacción se repartió además entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó dos veces con agua antes de secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrar y concentrar. Se realizó columna ultrarrápida (eluida con metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 5 % a 10 %) para dar el producto deseado (32,2mg, 63 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 520,25 RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,77 (a. s., 1 H) 8,45 (d, J = 4,03 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 4,78 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 7,13 (a. s., 1 H) 6,93 -7,05 (m, 3 H) 6,84 -6,92 (m, 1 H) 6,02 (d, J = 10,83 Hz, 1 H) 4,34 - 4,81 (m, 3 H) 3,30 (t, J = 12,59 Hz, 1 H) 2,87 - 3,19 (m, 3 H) 2,81 (d, J = 14,35 Hz, 1 H) 2,63 (a. s., 1 H) 2,23 -2,39 (m, 2 H) 2,12 -2,22 (m, 2 H) 1,90 (a. s., 3 H); RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -118,29 (d, J = 17,24 Hz, 1 F) -124,51 (d, J = 17,24 Hz, 1 F).

## Ejemplo 12



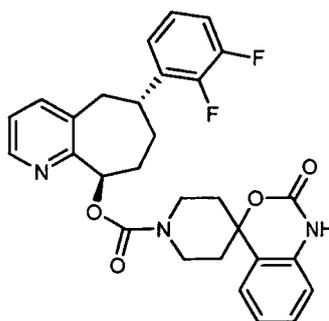
20 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-b] piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-Trans)-6-(3,4-Difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** A la suspensión en THF (5 ml) del compuesto 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo con trietilamina (1:3) triclorhidrato (0,178 g, 0,223 mmol) y [Reactantes] se añadió NaH (0,056 g, 2,231 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo agua. La reacción se repartió además entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó dos veces con agua antes de secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrar y concentrar. Se realizó columna ultrarrápida (eluida con metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 5 % a 10 %) para obtener producto deseado (33,7mg, 41,9 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 520,27; RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,75 (a. s., 1 H) 8,45 (d, J = 3,78 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 5,04 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 6,86 -7,16 (m, 5 H) 6,00 (d, J = 10,83 Hz, 1 H) 4,33 - 4,76 (m, 3 H) 3,26 (dd, J = 13,85, 11,58 Hz, 1 H) 3,03 (a. s., 2 H) 2,80 (s, 1 H) 2,50 - 2,66 (m, 1 H) 1,82 - 2,21 (m, 6 H) 1,19 - 1,28 (m, 2 H); RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,37 -- 135,13 (m, 1 F) - 141,92 -139,34 (m, 1 F).

## Intermedio 78



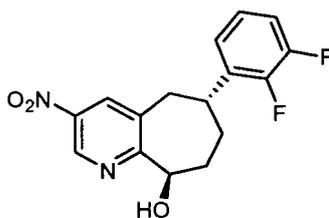
5 **2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[piperidin-4,4'-pirido[2,3-d][1,3]oxazina]-1-carboxilato de 4-nitrofenilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo espiro[piperidin-4,4'-pirido[2,3-d][1,3]oxazin]-2'(1'H)-ona (187 mg, 0,853 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (174 mg, 0,861 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) para dar una solución canela. Se añadió Et<sub>3</sub>N (0,238 ml, 1,706 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche en nitrógeno (4:00pm) y después durante el fin de semana. La mezcla seguía teniendo algunos sólidos. Se añadieron 5 ml de CHCl<sub>3</sub> para disolver los sólidos y la solución amarillo transparente se agitó durante otro día. La TLC no mostró amina de partida. Se concentró hasta sequedad y se secó adicionalmente sobre alto vacío. El residuo se usó después como tal.

### Ejemplo 13



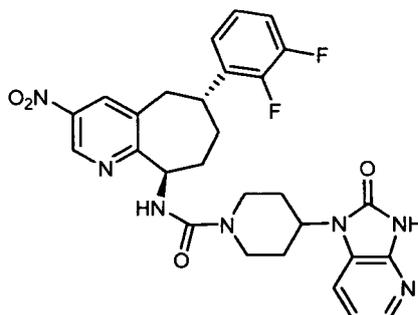
10 **2-oxo-1,2-dihidrospiro[benzo[d][1,3]oxazina-4,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (6,9-Trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (79,3 mg, 0,288 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) y 2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[piperidin-4,4'-pirido[2,3-d][1,3]oxazina]-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (221 mg, 0,576 mmol) en THF (5 ml) para dar una suspensión canela. Se añadió NaH (69,1 mg, 2,88 mmol) (en exceso) en nitrógeno. La mezcla se agitó a TA en nitrógeno durante la noche. 17 h: La CLEM mostró dos picos pequeños con un producto probable. Se inactivó con agua (se produce gas) y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación mediante FCC hasta 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado como un sólido incoloro (10,8mg, 7,2 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 521,39; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,88 (a. s., 1 H) 8,23 -8,53 (m, 2 H) 7,50 (a. s., 1 H) 7,36 -7,45 (m, 1 H) 6,91 -7,18 (m, 5 H) 5,99 (d, J = 10,32 Hz, 1 H) 4,39 (a. s., 2 H) 3,22 -3,71 (m, 3 H) 2,90 - 3,05 (m, 1 H) 2,81 (d, J = 14,35 Hz, 1 H) 1,85 - 2,55 (m, 6 H) 1,67 (s, 2 H).

### Intermedio 79



25 **(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-diol (2.912 g, 10,58 mmol) (quiral, sometido a azeotropismo con benceno seco) y nitrato de tetrabutilamonio (6,44 g, 21,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) para dar una solución incolora. Gota a gota mediante una jeringuilla se añadió TFAA (13,29 ml, 23,27 mmol) en nitrógeno (3: 00ppm). La mezcla se agitó a TA durante la noche (4:00pm). 17 h: Los volátiles se eliminaron y el residuo se disolvió en 60 ml de THF. Se añadieron 15 ml de agua e HIDRÓXIDO DE LITIO (1.267 g, 52,9 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. la CLEM mostró que el producto CF<sub>3</sub>CO se había hidrolizado. Se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite canela. La purificación mediante FCC hasta 50 % de EtOAc/hexano dio un pico menos polar (probablemente éster nitrato mediante RMN de <sup>1</sup>H), MP ((0,54g, 18,5 %) y el producto (376 mg, 11 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 321,11; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,32 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,00 -7,18 (m, 3 H) 5,48 (d, J = 3,02 Hz, 1 H) 5,06 (d, J = 11,58 Hz, 1 H) 3,28 - 3,44 (m, 1 H) 2,88 - 3,08 (m, 2 H) 2,36 -2,48 (m, 1 H) 2,16 - 2,34 (m, 2 H) 1,66 -1,74 (m, 1 H).

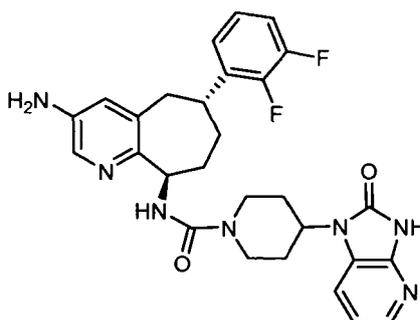
## Intermedio 80



5 **N-((6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (76,3 mg, 0,238 mmol) (sometido a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (285 mg, 0,357 mmol) en THF (4 ml) para dar una suspensión amarilla. Se añadió NaH (57,2 mg, 2,382 mmol) (en exceso) a TA en nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 4 horas. La reacción se inactivó lentamente con agua y se extrajo con EtOAc. La capa se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El aceite oscuro se purificó mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto deseado en forma de un pico mayoritario se concentró hasta un sólido naranja claro (17,1 mg, 13 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 565,03.

10

## Ejemplo 14

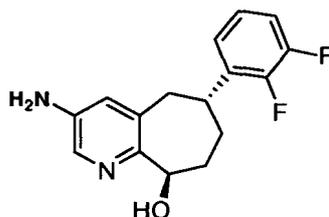


15 **N-((6R,9R)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (17,1 mg, 0,030 mmol) en MeOH (2 ml) para dar un solución canela. Se añadió Pd/C (17mg, 0,016 mmol) y la mezcla se agitó en hidrógeno (globo) durante 4 horas (10:30am). La CLEM indicó conversión completa. Se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC hasta 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (7,0 mg, 39 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 535,05; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,05 (a. s., 1 H) 8,05 - 8,15 (m, 1 H) 8,00 (a. s., 1 H) 7,36 - 7,59 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,91 - 7,13 (m, 4 H) 5,97 (d, J = 10,32 Hz, 1 H) 4,28 - 4,80 (m, 3 H) 3,54 - 4,04 (m, 1 H) 3,16 - 3,36 (m, 1 H) 3,04 (a. s., 3 H) 2,76 (d, J = 14,35 Hz, 1 H) 2,23 - 2,44 (m, 2 H) 2,05 - 2,23 (m, 3 H) 1,77 - 2,05 (m, 4 H).

20

25

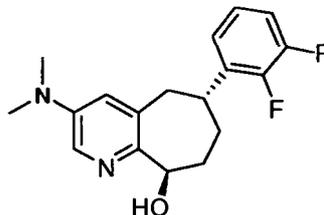
## Intermedio 81



30 **(6R,9R)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** La mezcla de Pd/C (37 mg, 0,035 mmol) y (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (300 mg, 0,937 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó en H<sub>2</sub> (globo) durante 4 horas. La CLEM no mostró que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró para dar el producto bruto. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 291,29; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,84 (a. s., 1 H) 7,02 (a. s., 3 H) 6,79 (a.

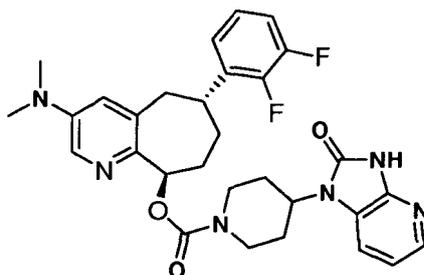
s., 1 H) 5,90 (a. s., 1 H) 4,74 (d, J = 10,32 Hz, 1 H) 3,87 (a. s., 2 H) 3,06 (t, J = 12,34 Hz, 1 H) 2,86 (a. s., 1 H) 2,62 (d, J = 113,85 Hz, 1 H) 2,26 (d, J = 12,34 Hz, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 3 H) 1,52 (a. s., 1 H).

#### Intermedio 82



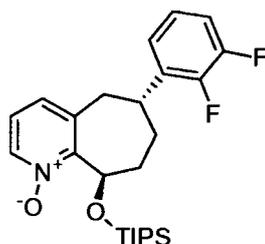
5 **(6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** A la solución de (6R,9R)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (56 mg, 0,193 mmol) y FORMALDEHÍDO (1 ml, 13,43 mmol) se añadió CIANOBOROHIDRURO DE SODIO (242 mg, 3,86 mmol) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió ÁCIDO ACÉTICO (0,5 ml, 8,73 mmol) (Precaución: se ha observado que la generación de calor produce reflujo de acetonitrilo) y la reacción se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron en su mayoría mediante vacío y al producto bruto se añadió NaOH (1N), se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa de acetato de etilo se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 4 % dio el producto deseado (27,6mg, 45 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 319,35.

#### Ejemplo 15



15 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (27,6 mg, 0,087 mmol) con barra de agitación se sometió a azeotropismo con benceno. A la suspensión en THF (3 ml) de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (27,6 mg, 0,087 mmol) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (43,2 mg, 0,113 mmol) se añadió hidruro sódico (20,80 mg, 0,867 mmol) a TA. La reacción se agitó a esta temperatura durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua dos veces antes de secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrar y concentrar. La columna ultrarrápida con metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 8 % dio el producto deseado (19,8mg, 36 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 563,35; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,30 (a. s., 1 H) 8,08 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 7,95 - 8,05 (m, 1H) 7,37 - 7,53 (m, 1 H) 6,94 - 7,14 (m, 4 H) 6,79 (a. s., 1 H) 6,00 (d, J = 10,38 Hz, 1 H) 4,66 (a. m., 3 H) 3,32 (t, J = 12,67 Hz, 1 H) 3,08 (a. m., 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 6 H) 2,29 (d, J = 113,73 Hz, 2 H) 2,13 - 2,24 (m, 2 H) 1,86 - 2,07 (m, 2 H) 1,20 - 1,40 (m, 3 H) 0,75 - 0,98 (m, 1 H).

#### Intermedio 83



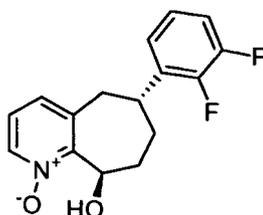
30 **1-óxido de (6R,9R)-6-(2,3-Difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina.** A la solución de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (2,17 g, 5,03 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se añadió mCPBA (1,239 g, 5,53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó mediante columna ultrarrápida eluida con acetato de etilo en hexano de 0 a 50 % a 85 %. El producto se obtuvo lavando la columna con acetato de etilo al 85

35

% en acetato de etilo (1,572g, 69 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 448,21; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,14 (a. s., 1 H) 6,94 - 7,11 (m, 2 H) 6,84 - 6,92 (m, 2 H) 6,66 - 6,72 (m, 1 H) 6,42 (t, J = 4,28 Hz, 1 H) 4,04 (dd, J = 14,73, 4,41 Hz, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 1 H) 2,96 (dd, J = 14,48, 5,41 Hz, 1 H) 2,50 (d, J = 5,79 Hz, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 2 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 1,18 - 1,32 (m, 3 H) 1,09 (d, J = 7,55 Hz, 9 H) 1,00 (d, J = 7,55 Hz, 9 H).

5

## Intermedio 84

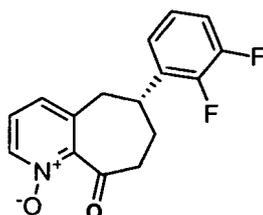


**1-óxido de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridina.** A la solución en THF (10 ml) de 1-óxido de (6R,9R)-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (1,56 g, 3,48 mmol) se añadió TBAF (4,18 ml, 4,18 mmol) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la CLEM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se cargó sobre la columna ultrarrápida y se eluyó con metanol acetato en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 10 % para dar el producto deseado (0,7662g, 75 %) como un sólido amarillo. EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 292,10; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,16 - 8,26 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 6,98 - 7,12 (m, 3 H) 6,90 (td, J = 7,55, 1,76 Hz, 1 H) 5,38 - 5,48 (m, 1 H) 3,24 - 3,47 (m, 2 H) 3,02 (dd, J = 14,60, 1,76 Hz, 1 H) 2,27 - 2,44 (m, 3 H) 1,79 - 1,94 (m, 1 H).

10

15

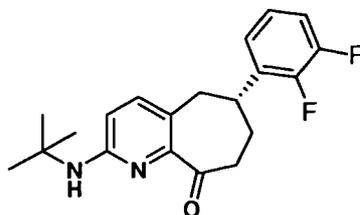
## Intermedio 85



**1-óxido de (R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridina.** A la solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) de 1-óxido de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (0,7662 g, 2,63 mmol) se añadió peroyodinano de Dess-Martin (1,227 g, 2,89 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se cargó directamente en una columna y se separó con 10 % de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente de 0 a 10 %) (0,54 g, 42 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 290,03.

20

## Intermedio 86

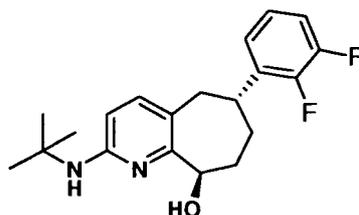


**(R)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-ona.** A 0 °C, el anhídrido 4-metil-bencenosulfónico (0,930 g, 2,85 mmol) se añadió a la suspensión en trifluoro-tolueno (3 ml)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,00 ml) 1-óxido de (R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (0,412 g, 1,424 mmol) y 1-metilpropan-2-amina (0,604 ml, 5,70 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de diluir con acetato de etilo. El producto bruto se lavó con NaOH (1N) dos veces y la capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexano de 0 a 40 % a 60 % dio el producto deseado (0,1861g, 38 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 345,14,40; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,18 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 6,95 - 7,10 (m, 2 H) 6,82 - 6,95 (m, 1 H) 6,60 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 4,95 (a. s., 1 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 2,91 - 3,05 (m, 3 H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 2,13 - 2,27 (m, 1 H) 1,95 - 2,11 (m, 1 H) 1,43 (s, 9 H).

25

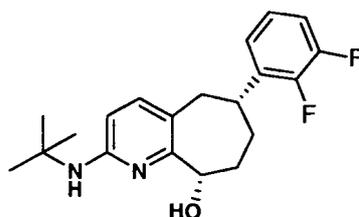
30

## Intermedio 87



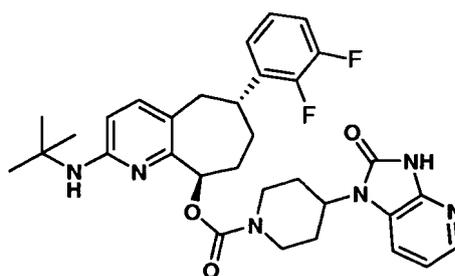
5 **(6R,9R)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** A la solución en MeOH (10 ml) de (R)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-ona (0,2173 g, 0,631 mmol) se añadió BOROHI DRURO SÓDICO (0,072 g, 1.893 mmol) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CLEM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se separó mediante columna ultrarrápida eluida con acetato de etilo en hexano de 0 a 35 % a 65 %, para dar dos compuestos. Este es el compuesto menos polar (134,9 mg, 61 %). HPLC tR = 2,43 min; EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 347,33; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,18 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 3 H) 6,28 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J = 11,33, 2,01 Hz, 1 H) 4,53 (a. s., 1 H) 3,03 (d, J = 13,85 Hz, 1 H) 2,89 (d, J = 4,28 Hz, 1 H) 2,64 (d, J = 14,10 Hz, 1 H) 2,28 (dd, J = 12,59, 2,01 Hz, 1 H) 2,13 (dd, J = 9,82, 3,78 Hz, 2 H) 1,58 - 1,71 (m, 1 H) 1,42 - 1,55 (m, 9 H).

## Intermedio 88



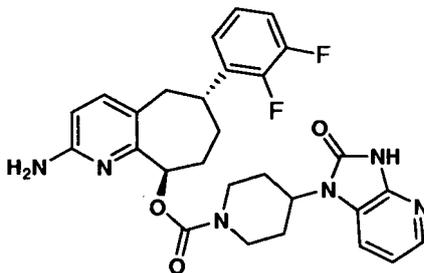
15 **(6R,9S)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** Este es el compuesto más polar de la reacción anterior (51,1 mg, 23 %). HPLC tR = 2,31 min; EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 347,33; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,85 - 7,10 (m, 3 H) 6,72 - 6,79 (m, 1 H) 6,24 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 4,84 (dd, J = 9,69, 3,15 Hz, 1 H) 4,40 - 4,56 (m, 1 H) 3,44 - 3,56 (m, 1 H) 2,92 - 3,07 (m, 2 H) 2,14 - 2,25 (m, 1 H) 2,05 - 2,13 (m, 2 H) 1,84 - 1,99 (m, 1 H) 1,38 - 1,55 (s, 9 H).

## 20 Ejemplo 16



25 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.** El compuesto (6R,9R)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (69,1 mg, 0,199 mmol) con barra de agitación se sometió a azeotropismo con benceno. A la suspensión en THF (3 ml) de (6R,9R)-6-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (69,1 mg, 0,199 mmol) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo con trietilamina (1:3) triclorhidrato (238 mg, 0,299 mmol) a TA se añadió hidruro sódico (47,9 mg, 1,995 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua antes de secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrar y concentrar. La columna ultrarrápida con metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 10 % dio el producto deseado como un sólido blanco. El producto se purificó además mediante HPLC pre. (69,2mg, 26 %). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,07 (d, J = 5,19 Hz, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 1 H) 6,96 - 7,15 (m, 4 H) 6,08 - 6,28 (m, 1 H) 5,83 - 5,99 (m, 1 H) 4,42 - 4,77 (m, 3 H) 3,16 - 3,25 (m, 1 H) 2,86 - 3,14 (m, 3 H) 2,62 - 2,72 (m, 1 H) 2,11 - 2,38 (m, 5 H) 1,94 (d, J = 11,90 Hz, 3 H) 1,52 - 1,60 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H).

## Ejemplo 17

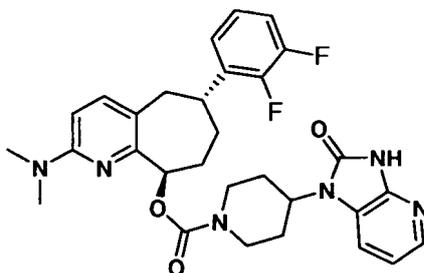


5 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** La mezcla de 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (0,1537 g, 0,117 mmol) y TFA (4 ml, 1,18E+04 mmol) se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La CLEM mostró que la mayoría del material de partida se había convertido en el producto deseado. No se observaron signos de hidrólisis del carbamato en alcohol. El TFA se eliminó al vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y NaOH (1N). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

10 La columna ultrarrápida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 3,5 % a 5 %. En este punto el producto deseado no eluyó. La columna ultrarrápida continuó hasta eluir con 5 % de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el producto deseado como un sólido blanco (64,8 mg, 90 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 535; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,44 (a. s., 1 H) 8,13 (d, J = 4,53 Hz, 1 H) 7,36 (a. s., 1 H) 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 6,99 - 7,10 (m, 4 H) 6,37 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 5,87 (d, J = 10,32 Hz, 1 H) 5,57 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 4,48 - 4,83 (m, 2 H) 4,17 (a. s., 1 H) 3,23 (dd, J = 13,72, 11,96 Hz, 1 H) 2,95 (d, J = 10,32 Hz, 3 H) 2,69 (d, J = 14,10 Hz, 2 H) 2,08 - 2,31 (m, 3 H) 1,83 - 2,08 (m, 3 H) 1,19 - 1,35 (m, 1 H) 0,81 - 0,95 (m, 1 H).

15

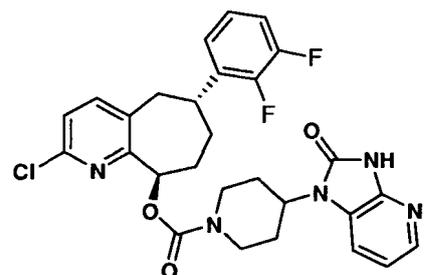
## Ejemplo 18



20 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-2-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** A la solución en acetonitrilo (2 ml) de 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (6R,9R)-2-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (46 mg, 0,086 mmol) y FORMALDEHÍDO (1 ml, 13,43 mmol) a TA se añadió CIANOBOROHIDRURO SÓDICO (108 mg, 1,721 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió ÁCIDO ACÉTICO (0,5 ml, 8,73 mmol) y la reacción se agitó durante la

25 noche. Los volátiles se eliminaron en su mayoría mediante vacío y al producto bruto se añadió NaOH (1N) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de extraer con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 8 % dio el producto deseado (19,8mg, 39 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 563,42.

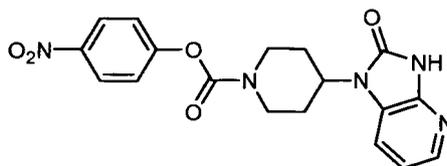
## Ejemplo 19



30 **4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** A la mezcla de 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-

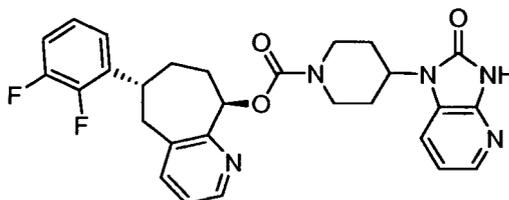
9-ilo (45 mg, 0,084 mmol), ÁCIDO CLORHÍDRICO (3 ml, 36,5 mmol) se añadió CLORURO CUPROSO (I) (16,67 mg, 0,168 mmol) y NITRATO SÓDICO (21,47 mg, 0,253 mmol) a -5 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió NaOH (1N) antes de extraer con acetato de etilo dos veces. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera antes de separar, secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrar y concentrar. La columna ultrarrápida con metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 4 % a 8 % para dar el producto deseado (6,4 mg, 12 %). EM(ESI)[M+H<sup>+</sup>] = 554,09.

#### Intermedio 89



4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo. La mezcla de cloruro de 2-oxo-1-(piperidino-4-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-4-ilo (10,41 g, 35,8 mmol) en THF (300 ml) y DMF (167 ml) se agitó a TA durante 10 minutos en N<sub>2</sub>. En este momento, la mezcla de la reacción sigue siendo una suspensión. A la mezcla de reacción se añadió lentamente 4-metil morfolina (27,5 ml, 250 mmol). La temperatura de reacción interna llegó a 22 °C (desde 20 °C). La reacción se agitó durante otros 10 minutos antes de añadir 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo en una porción a temperatura ambiente. La temperatura de reacción aumentó hasta 27 °C. La reacción se agitó durante 2 horas. Lentamente se añadieron 1.000 ml a la mezcla de reacción y toda la suspensión se disolvió, después la solución se enturbió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y el sólido se lavó con agua y CH<sub>3</sub>CN. El producto se combinó con 79044-022 como un polvo blancuzco (7,4g, 54 %) y se usó como tal.

#### Ejemplo 20



4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo. En un matraz de fondo redondo de 1 l secado al horno se introdujo (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (12,74 g, 146,3 mmol) (puerza > 99,9 %) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (26,6 g, 69,4 mmol) en DMF (200 ml) para dar una suspensión de color amarillo claro en nitrógeno. Después de enfriar hasta -15°C con un baño de hielo-MeOH, se añadió, gota a gota, NaHMDS (139 ml, 139 mmol). Una vez formado el gel (adición de 1,5 eq. base), se retiró el baño de enfriamiento y la base restante se añadió gota a gota. La mezcla se agitó en nitrógeno a durante 2 horas a TA. La CLEM mostró una conversión completa. 3 h: Se inactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (400ml). La suspensión se repartió entre 500 ml de agua y 700 ml de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Mediante CLEM no quedó ningún producto acuoso. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de NaHCO<sub>3</sub>, 2 x 300 ml de agua, 300 ml de salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta una espuma/sólido amarillo. El producto bruto se purificó mediante FCC (aprox. 900 g de gel de sílice) hasta 4 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto resultante como sólido canela se purificó adicionalmente mediante recristalización de iPrOH (21,64 g, 90 %) como un polvo cristalino blanco (sometido a análisis HPLC-EM: 99,2 %, y evaluación ee: 100 % ee); Pf. 248 ° C.

Mediciones de Rayos X en cristal individual. Se usó un difractorómetro Bruker APEX2 Kappa CCD equipado con un generador anódico rotatorio de radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda$  = 1,54178 Å) para recoger los datos de difracción a temperatura ambiente. El indexado y procesamiento de los datos de intensidad medida se llevaron a cabo con el paquete de software APEX2 /programa suite (Recolección de datos APEX2 e interfaz de usuario para procesamiento: Manual de usuario APEX2, v1,27; BRUKER AXS, INC., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711 EE.UU.). Los parámetros de celda unitaria final se determinaron usando la totalidad del conjunto de datos.

La estructura se resolvió mediante procedimientos directos y se refinó mediante las técnicas de mínimos cuadrados en matriz completa usando el paquete de software SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Versión 5,10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, EE.UU.). La función minimizada en los refinamientos fue  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ , R se define como  $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ , mientras que  $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$ , en la que w es una función ponderada adecuada en base a los errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia de Fourier se analizaron en todas las etapas de refinamiento. Todos los átomos que no son hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos de hidrógeno asociados con

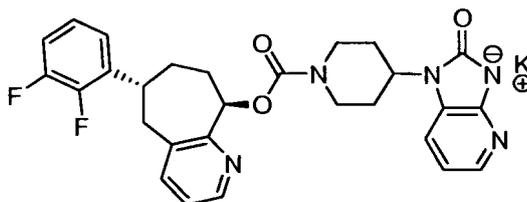
5 enlaces de hidrógeno se localizaron en los mapas de Fourier de diferencia final, mientras que las posiciones de los otros átomos de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría idealizada con longitudes de enlace y ángulos estándar. Se les asignó factores de temperatura isotrópica y en la estructura se incluyeron los cálculos de factores con parámetros fijos. Los datos de cristal del compuesto del ejemplo 20 se muestra más adelante. Las coordenadas atómicas fraccionales se enumeran en la tabla 2. El experto en la técnica entenderá que son posibles ligeras variaciones en las coordenadas y se considera que están dentro del alcance de la presente divulgación. Temperatura: temperatura ambiente; longitud de onda: 0,71070; Sistema cristalino, grupo de espacio: Ortorrómbico, P2(1)2(1)2(1); dimensiones de la celda unitaria: a = 7,5941 (1) Å, alfa = 90 grados.; b = 13,8789 (2) Å, beta = 90 grados.; c = 24,7319(3) Å, gamma = 90 grados.; Volumen: 2606,69(6) Å<sup>3</sup>; Z, Densidad calculada: 4, 1,324 Mg/m<sup>3</sup>.

10

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	-3138(3)	-3128(1)	-795(1)	52(1)
O(2)	-4445(3)	-2737(1)	-1587(1)	59(1)
O(3)	874(3)	-7046(2)	-2345(1)	76(1)
N(1)	-249(3)	-2383(2)	-1185(1)	59(1)
N(2)	-3324(3)	-4230(2)	-1451(1)	58(1)
N(3)	752(3)	-5384(2)	-2444(1)	59(1)
N(4)	2908(4)	-6179(2)	-2849(1)	60(1)
N(5)	4345(4)	-4861(2)	-3287(1)	67(1)
F(1)	-5198(4)	864(2)	-133(1)	120(1)
F(2)	-6096(7)	2376(2)	450(2)	169(2)
C(1)	-4103(7)	1133(3)	266(1)	86(1)
C(2)	-4607(9)	1936(3)	572(2)	110(2)
C(3)	-3566(11)	2247(3)	987(2)	117(2)
C(4)	-2071(10)	1750(4)	1105(2)	115(2)
C(5)	-1557(6)	961(3)	798(2)	88(1)
C(6)	-2606(5)	631(2)	368(1)	69(1)
C(7)	-2092(4)	-273(2)	61(1)	60(1)
C(8)	-1890(5)	-73(2)	-550(1)	66(1)
C(9)	-732(4)	-785(2)	-837(1)	59(1)
C(10)	892(5)	-517(3)	-1040(1)	75(1)
C(11)	1939(5)	-1169(3)	-1310(1)	76(1)
C(12)	1308(4)	-2088(3)	-1376(1)	66(1)
C(13)	-1215(4)	-1750(2)	-914(1)	51(1)
C(14)	-2915(4)	-2126(2)	-662(1)	50(1)
C(15)	-2877(4)	-2071(2)	-46(1)	54(1)
C(16)	-3363(4)	-1096(2)	186(1)	60(1)
C(17)	-3664(3)	-3316(2)	-1307(1)	49(1)

(continuación)

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
C(18)	-3817(4)	-4559(2)	-1991(1)	66(1)
C(19)	-2208(4)	-4617(2)	-2360(1)	67(1)
C(20)	-805(4)	-5238(2)	-2104(1)	60(1)
C(21)	-320(4)	-4856(2)	-1544(1)	60(1)
C(22)	-1952(5)	-4816(2)	-1191(1)	65(1)
C(23)	1452(4)	-6298(2)	-2527(1)	59(1)
C(24)	3110(4)	-5225(2)	-2978(1)	54(1)
C(25)	4272(5)	-3902(3)	-3342(2)	79(1)
C(26)	3046(6)	-3334(3)	-3100(2)	85(1)
C(27)	1738(5)	-3728(2)	-2770(2)	73(1)
C(28)	1776(4)	-4716(2)	-2715(1)	56(1)

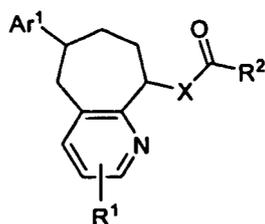
**Ejemplo 21**

- 5 **1-(1-(((6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo)carbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-3-ida potásica.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se introdujo 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (1,08 g, 2,079 mmol) en etanol (10 ml) para dar un solución incolora. Se añadió TERC-BUTÓXIDO POTÁSICO (0,233 g, 2,079 mmol) en una porción. Se usó una pistola de calor para calentar ligeramente la solución con agitación hasta que los sólidos se disolvieron por completo. Los volátiles se eliminaron hasta obtener una espuma/polvo blanco. El polvo se secó adicionalmente en alto vacío con calor ocasional en un baño de 50 °C, después a TA en alto vacío durante 3 días. Se obtuvieron la CLEM y la HPLC. La HPLC mostró una pureza del 98 % sin una pureza única > 0,5 %. RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6DMSO) 8,44 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,93 (d, J = 12Hz, 1H), 4,38 (br, 2H), 4,11 (br, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,21 - 2,78 (m, 5H), 2,30 - 1,50 (m, 7H).

15

REIVINDICACIONES

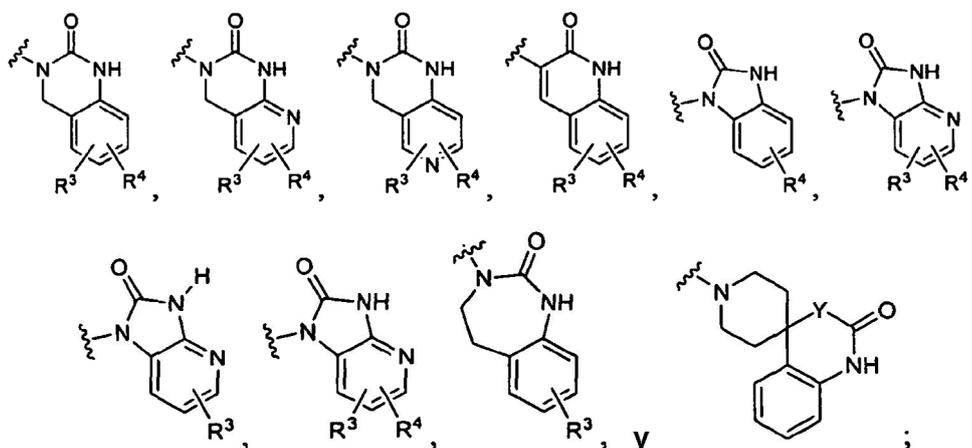
1. Un compuesto de fórmula I



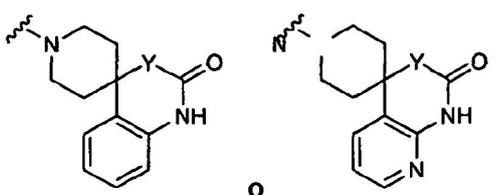
I

en la que:

- 5 R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilSO<sub>2</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino o morfolino;  
R² es N-piperidino y está sustituido en 4 con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por

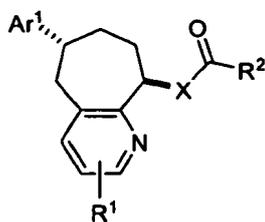


- 10 o R² es



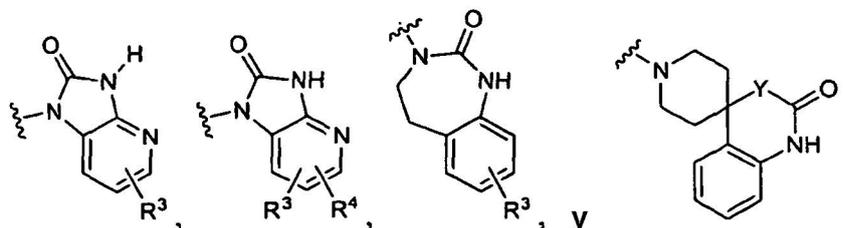
- 15 R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;  
R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;  
Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO<sub>2</sub>;  
X es O, CH<sub>2</sub> o NH; y  
Y es un enlace, O, CH<sub>2</sub> o NH;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 con la estereoquímica designada.



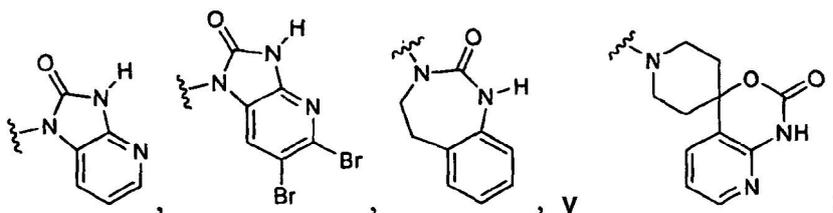
20

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo, ciano, amino, alquilamino o dialquilamino; R<sup>2</sup> es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por



- 5 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halo;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o halo;  
 Ar<sup>1</sup> es fenilo con 0-2 sustituyentes halo;  
 X es O, CH<sub>2</sub> o NH;  
 e Y es O;  
 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

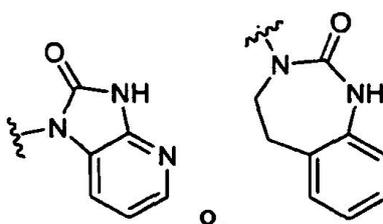
4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, ciano, amino, dimetilamino o t-butilamino; R<sup>2</sup> es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por



- 15 Ar<sup>1</sup> es fenilo o difluorofenilo; X es O, CH<sub>2</sub>, o NH; e Y es O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo o ciano.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el sustituyente es



7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 2 sustituyentes halo.

20 8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar<sup>1</sup> es 2,3-difluorofenilo.

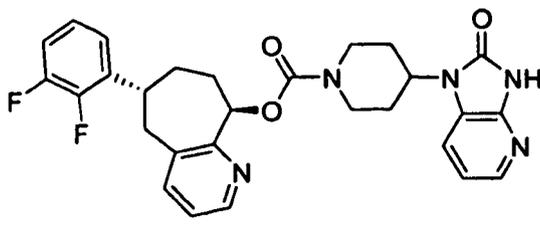
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por

- 25 4-(2-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo; y  
 2-oxo-1,2-dihidroespiro[benzo[d][1,3]oxazina-4,4'-piperidin]-1'-carboxilato de (6,9-Trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-2-ciano-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 30 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,9S)-2-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-

- 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-6-(2,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo; y  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-b] piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-6-(3,4-Difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 1-(1-(2-(6,9-Cis)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;  
 1-(1-(2-(6R,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona; y  
 1-(1-(2-(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;  
 N-((6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida; y  
 N-((6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida;  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-(terc-butilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-2-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-2-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;  
 N-((6R,9R)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamida; y  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo; y  
 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6,9-trans)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo; y  
 1-(1-(((6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo)carbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-3-ida potásica;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 1



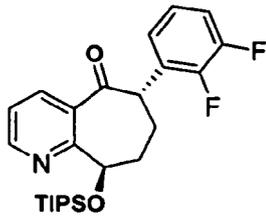
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

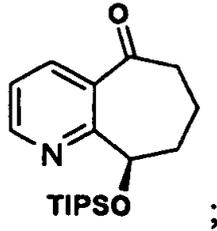
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de CGRP seleccionada de migraña, cefaleas de migraña, vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos asociados con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la afección es migraña.

15. Un compuesto seleccionado de entre:  
 45 (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(trisisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridin-5-ona de la fórmula



(R)-9-(trisisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona de la fórmula



5 y  
(R)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona de la fórmula

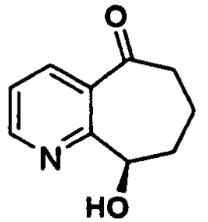


FIG. 1

Análisis de saturación de [<sup>125</sup>I]-CGRP/Scatchard

Saturación de <sup>125</sup>I-CGRP

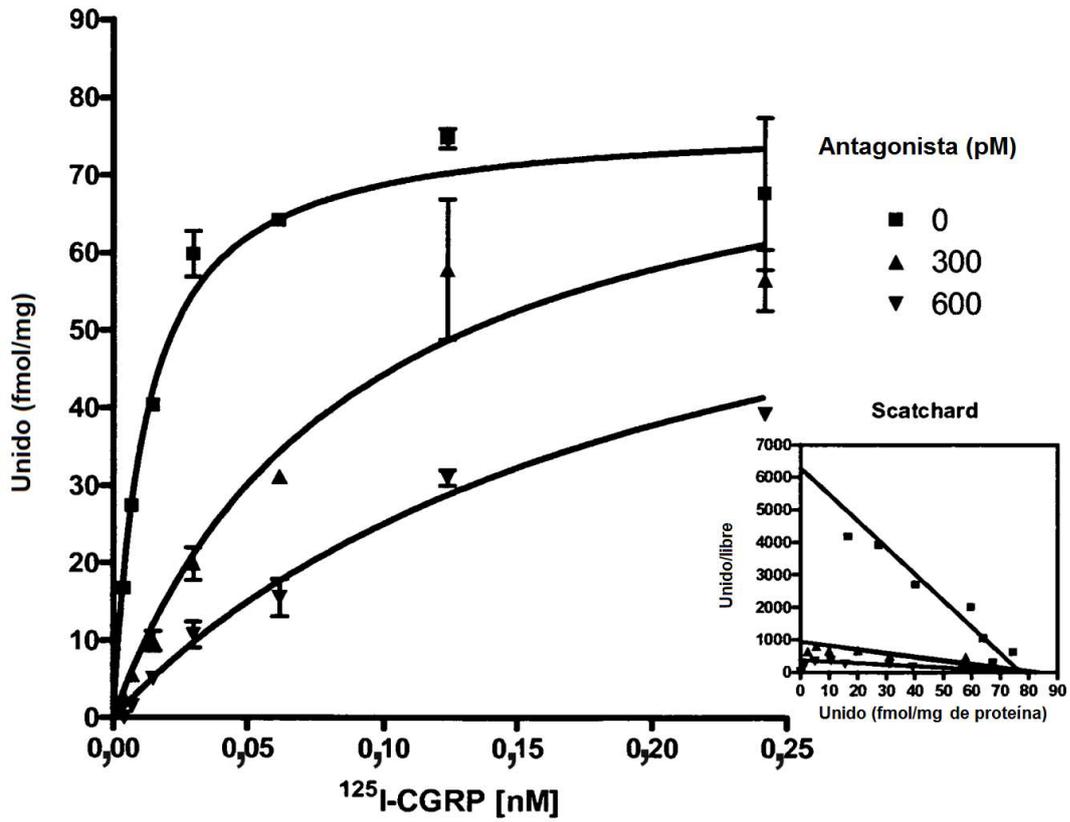


FIG. 2

Análisis de antagonismo funcional/Schild.

Análisis de Schild.

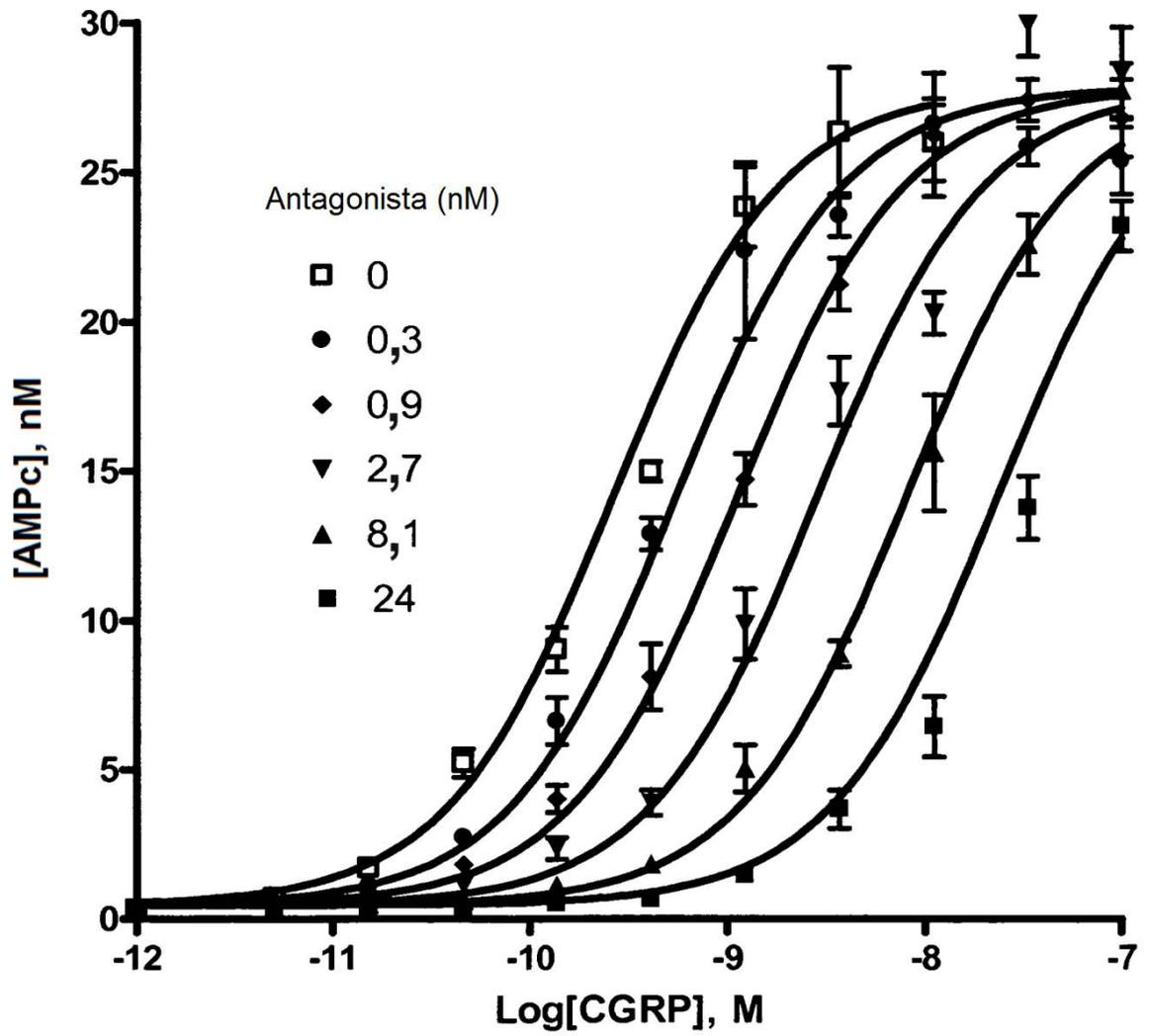


FIG. 3

Validación directa de flujo sanguíneo facial como sustituto  
de la dilatación de arterias intracraneales en la rata.

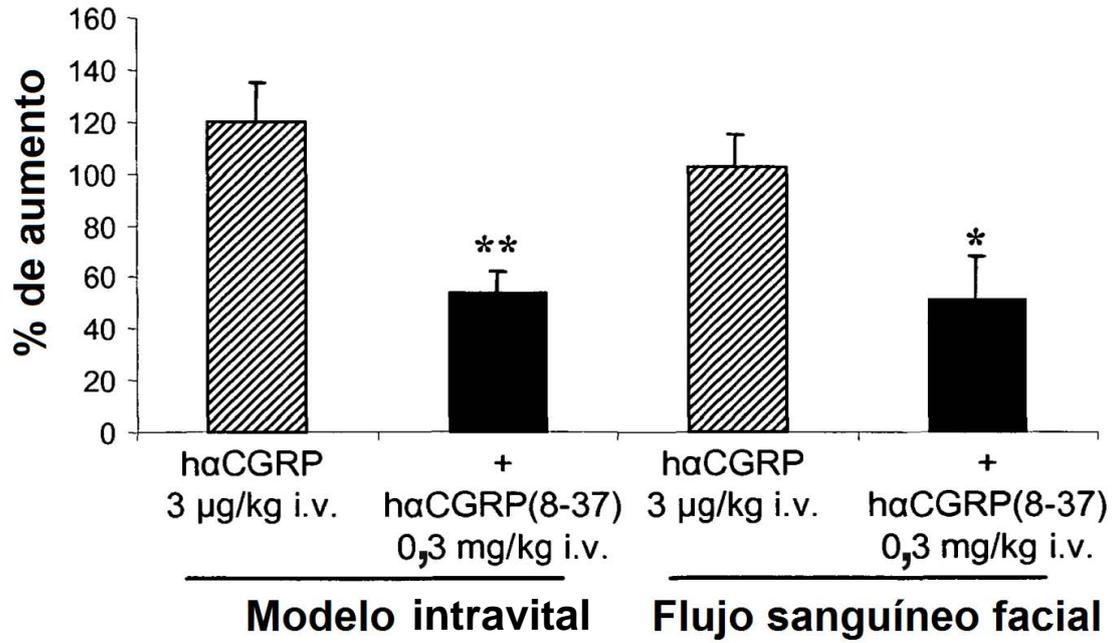


FIG. 4

Respuesta a dosis para h $\alpha$ CGRP en flujo sanguíneo facial de láser Doppler de primate no humano

### Flujo sanguíneo facial de láser Doppler

