

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 605**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 5/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2008 E 08866835 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2235007**

54 Título: **Antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide derivados de la 6H-dibenzo[B,E]joxepina**

30 Prioridad:

**19.12.2007 US 14776**

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

**22.02.2013**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)  
LILLY CORPORATE CENTER  
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**GAVARDINAS, KONSTANTINOS y  
JADHAV, PRABHAKAR, KONDAJI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 396 605 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**

Antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide derivados de la 6H-dibenzo[B,E]oxepina

La presente divulgación se refiere a compuestos tricíclicos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de alteraciones fisiológicas sensibles a los antagonistas del receptor mineralocorticoide, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, al uso de los compuestos para tratar alteraciones fisiológicas en pacientes, y a intermedios y procesos útiles en la síntesis de los compuestos.

La aldosterona, el principal mineralocorticoide endógeno, regula la homeostasis hemodinámica promoviendo la reabsorción de sodio y de agua y la excreción de potasio tras la interacción con el receptor mineralocorticoide (MR). Debido al papel de la aldosterona en el mantenimiento del equilibrio de electrolitos y de agua, los antagonistas del MR se han usado para el tratamiento de numerosas alteraciones fisiológicas que incluyen hipertensión, hipocalcemia, arritmias miocárdicas, síndrome de Bartter, así como alteraciones de hiperaldosteronismo primario o secundario o tales como el síndrome de Conn. Más recientemente, se han usado los antagonistas del MR en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y del infarto agudo de miocardio. Además, los antagonistas del MR también han resultado eficaces en modelos pre clínicos de enfermedad renal y en combinación con terapias estándar para reducir la proteinuria en pacientes que padecen alteraciones renales tales como nefropatía crónica, incluyendo la nefropatía diabética.

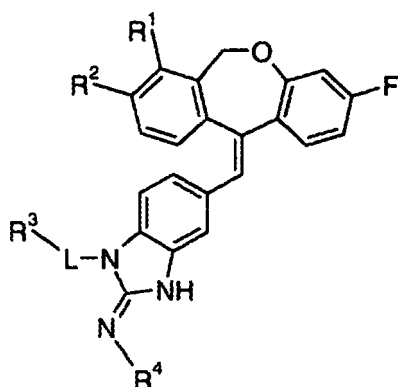
Sin embargo, los antagonistas del MR existentes producen efectos concomitantes que limitan su seguridad y/o eficacia. Por ejemplo, la espironolactona, un potente antagonista del MR, no es selectiva y tiene reactividad cruzada con otros receptores nucleares de la hormona (por ejemplo, el receptor de andrógenos (AR), el receptor de progesterona (PR) o el receptor de glucocorticoides (GR)) que median en otros procesos fisiológicos. La terapia con espironolactona se ha asociado con hipercalemia, así como con ginecomastia, disfunción eréctil, reducción de la libido, menstruación irregular, así como malestar gástrico. La eplerenona, aunque es selectiva para el MR con respecto a los demás receptores nucleares de hormonas, también se ha asociado con hipercalemia. Por lo tanto, permanece una necesidad en la técnica de alternativas a las actuales terapias con antagonistas del MR.

El objeto de la presente invención es proporcionar ligandos no esteroideos del MR que posean actividad antagonista del MR. Como una forma de realización preferida, es un objeto proporcionar antagonistas no esteroideos del MR que se unan al MR con mayor afinidad con respecto a la de los AR, PR y GR. Como una forma de realización más preferida, es un objeto de la presente invención proporcionar antagonistas no esteroideos del MR que se unan al MR con mayor afinidad con respecto a la de los AR, PR y GR, y que posean una potente actividad nefro o cardioprotectora. Como una forma de realización aún más preferida, es un objeto de la presente invención proporcionar antagonistas no esteroideos del MR que se unan al MR con mayor afinidad con respecto a la de los AR, PR y GR, y que posean una potente actividad nefro o cardioprotectora, pero con una reducida incidencia o probabilidad de producir hipercalemia.

Una importante consideración para cualquier agente terapéutico es si el agente puede causar una prolongación del intervalo QT. Un mecanismo central mediante el cual los agentes terapéuticos pueden inducir una prolongación del intervalo QT es mediante el bloqueo de los canales hERG del músculo cardíaco. El bloqueo del canal hERG impide el paso de los iones potasio a través de las membranas celulares cardíacas, dando como resultado una prolongación de los potenciales de acción de las células, que podría dar lugar a peligrosas arritmias cardíacas. Por lo tanto, una forma de realización preferida adicional de la presente invención es proporcionar antagonistas del MR con una reducida incidencia o probabilidad de bloquear los canales hERG.

Los ligandos tricíclicos del MR son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los documentos WO 04/052847 y WO 05/066161 desvelan moduladores tricíclicos de los receptores de hormonas esteroideas que son útiles para tratar alteraciones susceptibles a la modulación del receptor mineralocorticoide o del receptor glucocorticoide. La presente divulgación está dirigida al descubrimiento de que ciertos nuevos compuestos tricíclicos, según se proporciona mediante la Fórmula (I) más abajo, tienen perfiles de actividad particulares, según se evidencia mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*, que indican que tienen utilidad en el tratamiento o en la prevención de alteraciones sensibles a la terapia antagonista del receptor mineralocorticoide. En particular, los compuestos ejemplificados de Fórmula (I) son potentes ligandos del MR que antagonizan el receptor mineralocorticoide.

Consecuentemente, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I)



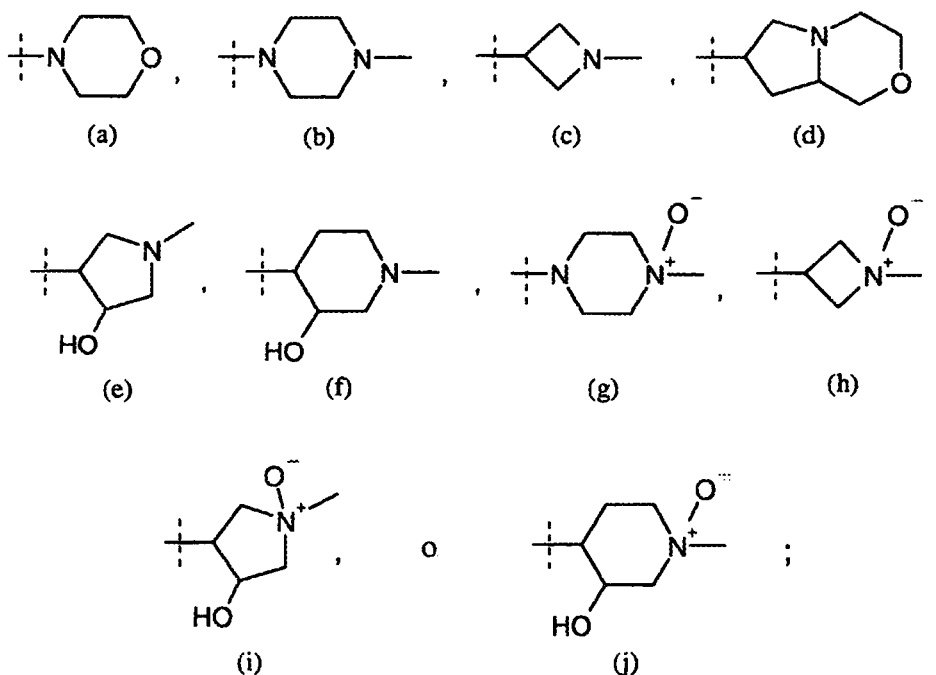
Fórmula (I)

en la que,

$R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente hidrógeno o flúor;

$L$  representa  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$  o un enlace directo;

5  $R^3$  representa hidrógeno o un grupo de fórmula



y  $R^4$  representa  $-CN$  o  $-C(O)NH_2$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1.

10 Además, la presente invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía diabética, nefropatía crónica, hipertensión, hipocalcemia, arritmia miocárdica, síndrome de Bartter, hiperaldosteronismo primario o secundario o síndrome de Conn. Más particularmente, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el

15 tratamiento o la prevención de insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, nefropatía diabética o nefropatía crónica. Además, la presente invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención

de insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía diabética, nefropatía crónica, hipertensión, hipocalemia, arritmia miocárdica, síndrome de Bartter, hiperaldosteronismo primario o secundario o síndrome de Conn. Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, nefropatía diabética o nefropatía crónica.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente divulgación también engloba nuevos intermedios y procesos útiles para la síntesis de un compuesto de Fórmula (I).

La presente divulgación también se refiere a solvatos del compuesto de Fórmula (I) o a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I). Como tales, cuando se usa en el presente documento el término "Fórmula (I)", o cualquier compuesto particular de Fórmula (I), incluye en su significado cualquier solvato del compuesto. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y procedimientos para su preparación están en el conocimiento de los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Stahl y col., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use," VCHA/Wiley-VCH, (2002); Gould, P. I., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33: 201 - 217 (1986); Berge y col., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, No. 1, (enero de 1977); y Bastin y col. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4: 427 - 435 (2000). Se hace una mención especial a las sales de clorhidrato, maleato y mesilato de los compuestos de Fórmula (I)

Los compuestos de la presente divulgación pueden tener uno o más centros quirales, y por lo tanto, pueden existir en varias configuraciones estereoisómeras. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente divulgación pueden aparecer como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Excepto cuando se establezca específicamente en el presente documento, todos de dichos racematos, enantiómeros y diastereómeros están en el ámbito de la presente divulgación. Los enantiómeros de los compuestos proporcionados por la presente divulgación pueden ser resueltos por el experto en la técnica, por ejemplo, usando técnicas estándar tales como las descritas por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, así como las técnicas proporcionadas en los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos del presente documento.

Los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por el experto en la técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos, tales como los desvelados por Eliel y Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, capítulo 7; Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization; y por Collet y Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981, así como con las técnicas proporcionadas en los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos del presente documento. Por ejemplo, los estereoisómeros y enantiómeros específicos pueden prepararse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantiomérica y geoméricamente puros, o enantiomérica y geoméricamente enriquecidos. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos pueden resolverse y recuperarse mediante técnicas tales como cromatografía en fases estacionarias quirales, resolución enzimática o recristalización fraccionada de sales de adición formadas con los reactivos usados para ese fin.

Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento según se usan habitualmente en química orgánica para denotar configuraciones específicas de un centro quiral. Los términos "(±)", "R/S" o "RS" se refieren a una configuración racémica de un centro quiral. Hay una lista parcial de prioridades y un análisis de la estereoquímica en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher, y col., eds., 1974). Como apreciará el experto habitual en la técnica, las moléculas que contienen un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno pueden existir como isómeros geométricos. Habitualmente se usan dos métodos para designar a los isómeros específicos, el método "cis-trans" y el método "E y Z", dependiendo de si los grupos unidos a cada uno de los átomos del doble enlace son iguales o diferentes. Un análisis de la isomería geométrica y de la denominación de los isómeros específicos se encuentra en March, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1992, capítulo 4. Todos estos isómeros geométricos, así como las mezclas de isómeros individuales, están contemplados y son proporcionados por la presente divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación pueden formularse como parte de una composición farmacéutica. Como tal, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, es una forma de realización importante de la divulgación. Algunos ejemplos de composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación, son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, y col., eds., 19ª ed., Mack Publishing (1995)). Algunas composiciones ilustrativas que comprenden los compuestos de Fórmula (I) incluyen, por ejemplo: un compuesto de Fórmula (I) en suspensión con un 0,5% de carboximetil celulosa, un 0,25% de polisorbato 80 y un 2,7% de NaCl; o un compuesto de Fórmula I en suspensión con un 1% de carboximetil celulosa y un 0,25% de polisorbato 80; o un compuesto de Fórmula I en suspensión con un 1% de carboximetil celulosa, un 0,25% de polisorbato 80 y un 0,05%

de AntiFoam 1510™ en agua purificada. Sin embargo, se comprenderá que una composición preferida de la presente invención comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado en una cápsula o un comprimido.

5 Un compuesto de Fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), puede ser administrado por cualquier vía que haga biodisponible al compuesto, incluyendo las vías oral y parenteral.

10 El experto en la técnica apreciará que el tamaño de partícula puede afectar a la disolución *in vivo* de un agente farmacéutico, que a su vez, puede afectar a la absorción del agente. El "tamaño de partícula", según se usa en el presente documento, se refiere al diámetro de una partícula de un agente farmacéutico determinado mediante técnicas convencionales tales como dispersión con láser, difracción con láser, dispersión de Mie, fraccionamiento por flujo en campo de sedimentación, espectroscopía de correlación fotónica y similares. Cuando los agentes farmacéuticos tienen una baja solubilidad, un tamaño de partícula pequeño o reducido puede ayudar a la disolución, y por lo tanto, incrementar la absorción del agente. Amidon y col., Pharm. Research, 12; 413 - 420 (1995). Los procedimientos para reducir o controlar el tamaño de partícula son convencionales e incluyen molienda, trituración en húmedo, micronización, y similares. Otro procedimiento para controlar el tamaño de partícula implica la preparación del agente farmacéutico en una nanosuspensión. Una forma de realización particular de la presente divulgación comprende un compuesto de Fórmula (I), en la que dicho compuesto tiene un tamaño de partícula d90 (es decir, el tamaño en el cual el 90% de las partículas son menores o iguales a) de menos de aproximadamente 50 μm. Una forma de realización más particular comprende un compuesto de Fórmula I con un tamaño de partícula d90 de menos de aproximadamente 10 μm.

20 Según se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero humano o no humano tal como perro, gato, vaca, mono, caballo u oveja. Más particularmente, el término "paciente" se refiere a un ser humano. El término "tratar" (o "tratamiento") según se usa en el presente documento incluye prohibir, prevenir, restringir, ralentizar, detener o revertir la progresión o la gravedad de un síntoma o alteración existente. El término "prevenir" (o "prevención") según se usa en el presente documento se refiere a prohibir, restringir o inhibir la incidencia o la aparición de un síntoma o una alteración. Como apreciará el experto en la técnica, las alteraciones fisiológicas pueden presentarse como un estado "crónico", o como un episodio "agudo". Por lo tanto, el tratamiento de las alteraciones contempla ambos episodios agudos y estados crónicos. En un episodio agudo, el compuesto se administra al inicio de los síntomas y se discontinúa cuando los síntomas desaparecen, mientras que un estado crónico se trata a lo largo del curso de la enfermedad.

30 Según se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad con la dosis de un compuesto de Fórmula (I) que, tras la administración de una dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente que está en diagnóstico o en tratamiento. Una cantidad eficaz puede determinarla fácilmente el médico tratante, así como el experto en la técnica, considerando varios factores tales como la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto administrado en particular; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación elegido; y el uso de cualquier medicación concomitante.

40 Cuando se usan junto con los usos de la presente invención, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con agentes terapéuticos convencionales usados para tratar la alteración o el estado en particular. Cuando los compuestos o las composiciones de la presente invención se usan como parte de una combinación, el compuesto o la composición puede administrarse por separado o como parte de una formulación que comprende el agente terapéutico con el que se va a combinar.

45 Según se usa en el presente documento, la designación " ◀ " se refiere a un enlace que sobresale por encima del plano de la página, mientras que la designación " ◀◀ " se refiere a un enlace que sobresale por detrás del plano de la página.

#### Aspectos particulares de la divulgación

50 Las siguientes listas establecen varios agrupamientos de configuraciones, sustituyentes y variables particulares para los compuestos de Fórmula (I). Se entenderá que los compuestos de Fórmula (I) con dichas configuraciones, sustituyentes o variables particulares, así como los procedimientos, usos y composiciones que comprenden dichos compuestos, representan aspectos particulares de la presente divulgación.

Por lo tanto, un aspecto particular de la presente divulgación es aquel en el que el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que  $I$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen cualquiera de los valores definidos en el presente documento, y:

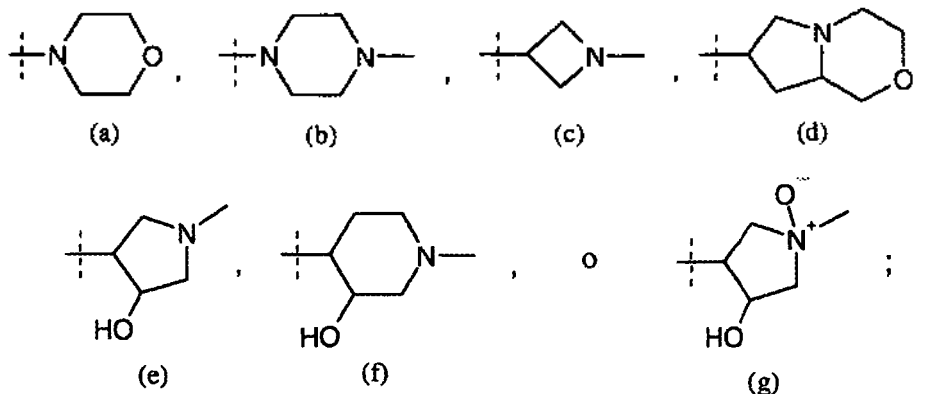
- 55 (a)  $R^1$  representa hidrógeno y  $R^2$  representa hidrógeno o flúor; o  
 (b)  $R^1$  representa flúor y  $R^2$  representa hidrógeno o flúor; o  
 (c)  $R^1$  representa hidrógeno o flúor y  $R^2$  representa hidrógeno; o  
 (d)  $R^1$  representa hidrógeno o flúor y  $R^2$  representa flúor; o  
 (e)  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente hidrógeno.

Algunos aspectos particulares adicionales de la presente divulgación son aquellos en los que el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen cualquiera de los valores definidos en el presente documento, y:

- 5 (a) I representa  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$  o un enlace directo; o  
 (b) I representa  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ; o  
 (c) I representa un enlace directo.

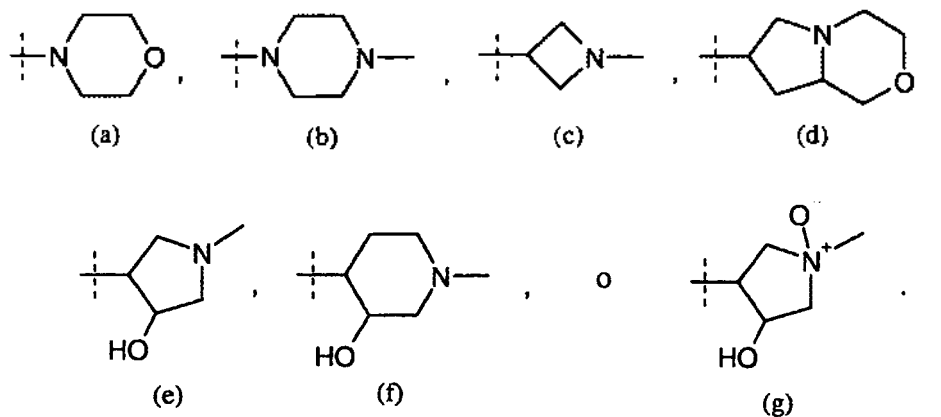
Algunos aspectos particulares adicionales de la presente divulgación son aquellos en los que el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que  $R^1$ ,  $R^2$ , I y  $R^4$  tienen cualquiera de los valores definidos en el presente documento, y:

- (a)  $R^3$  representa hidrógeno o un grupo de fórmula



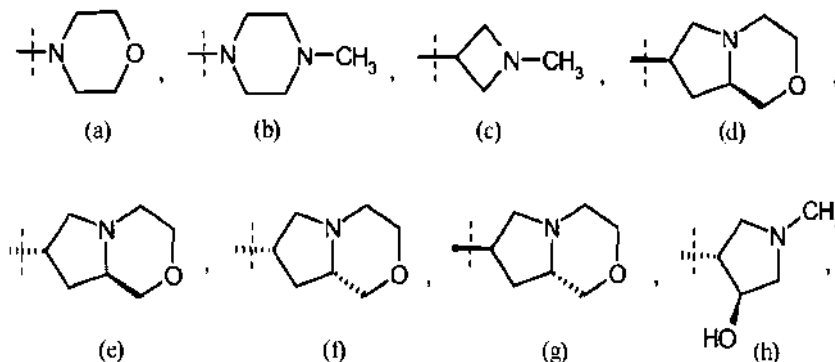
10

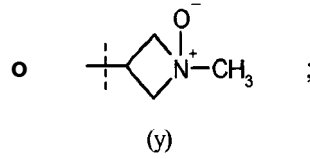
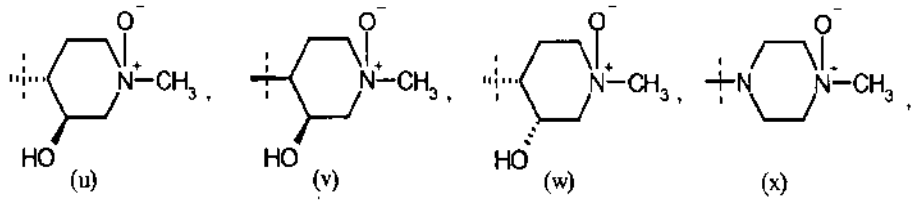
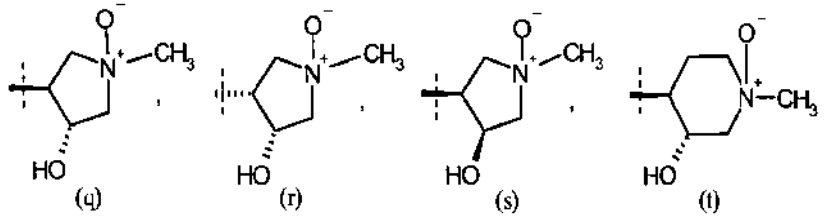
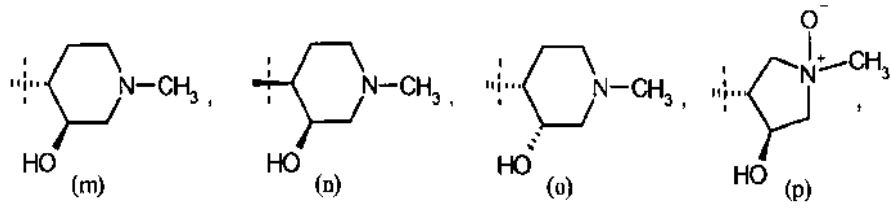
- (b)  $R^3$  representa un grupo de fórmula



15 Algunos aspectos particulares adicionales de la presente divulgación son aquellos en los que el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que  $R^1$ ,  $R^2$ , I y  $R^4$  tienen cualquiera de los valores definidos en el presente documento, y:

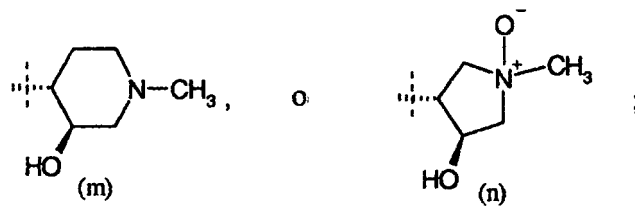
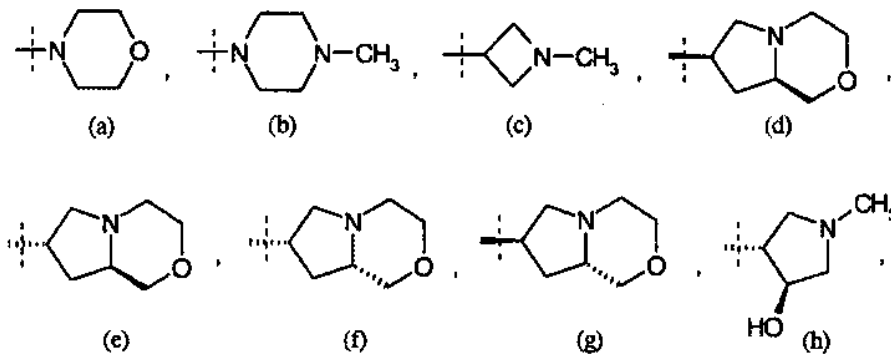
- (a)  $R^3$  representa hidrógeno o un grupo de fórmula





5

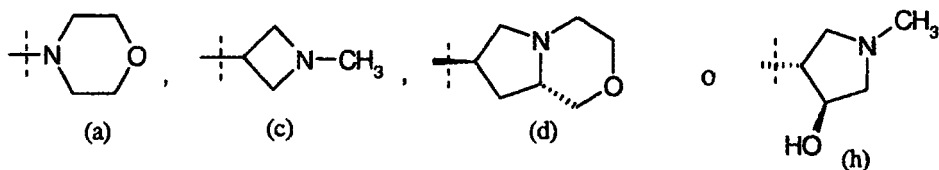
(b)  $R^3$  representa un grupo de fórmula



10

o

(b) R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula

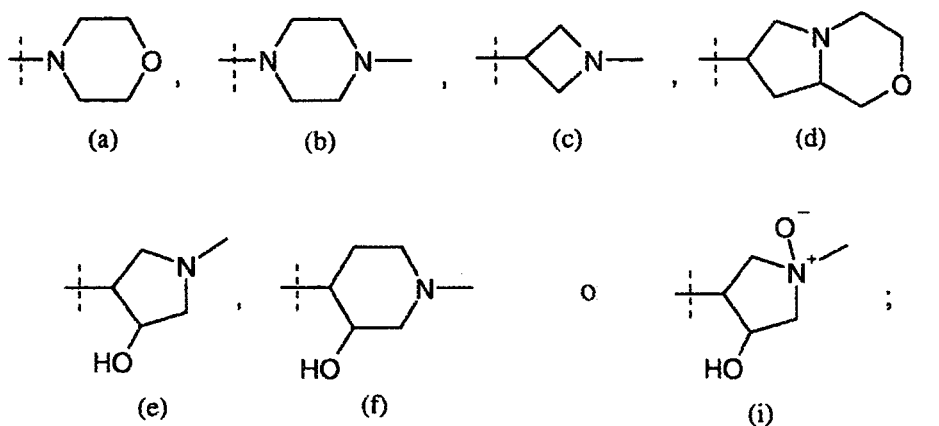


Algunos aspectos particulares adicionales de la presente divulgación son aquellos en los que el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, I y R<sup>3</sup> tienen cualquiera de los valores definidos en el presente documento, y:

- 5 (a) R<sup>4</sup> representa -CN o  
 (b) R<sup>4</sup> representa -C(O)NH<sub>2</sub>.

Un aspecto más particular de la presente divulgación es aquel en el que el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que

- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o flúor;  
 I representa -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o un enlace directo;  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o un grupo de fórmula:

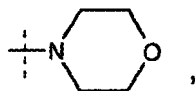


y  
 R<sup>4</sup> representa -CN ó -C(O)NH<sub>2</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Un aspecto incluso más particular de la presente divulgación es aquel en el que el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o flúor;

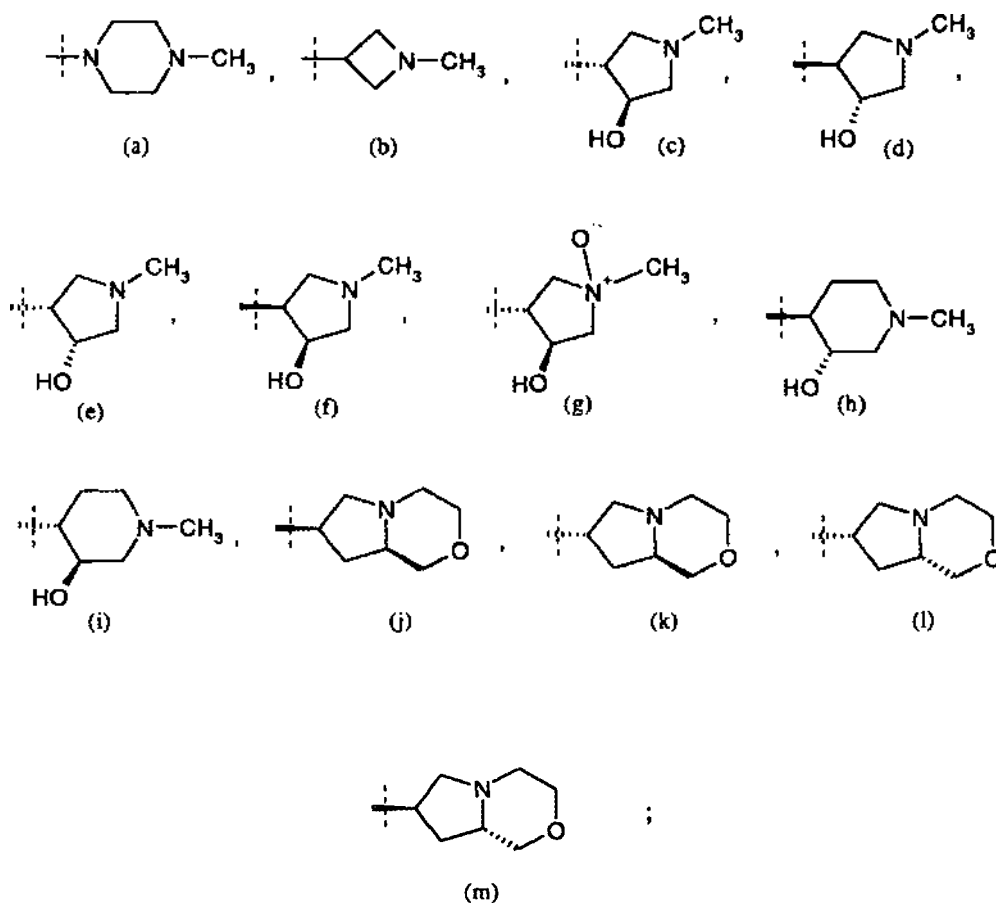
I representa -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o un enlace directo, siempre que cuando I represente -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, entonces R<sup>3</sup> represente un grupo de fórmula:



20

y cuando I represente un enlace directo, entonces R<sup>3</sup> represente un grupo de fórmula:



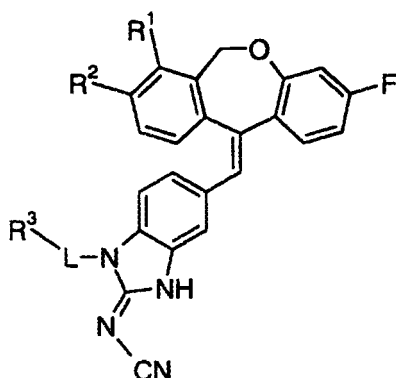


o

- 5 <sup>y</sup> R<sup>4</sup> representa -CN ó -C(O)NH<sub>2</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunos aspectos particulares adicionales de la presente divulgación son proporcionados por los compuestos de Fórmula I (a) y de Fórmula I (b), más abajo. Se entenderá que los compuestos de Fórmula I (a) y de Fórmula I (b), así como los procedimientos y usos que emplean dichos compuestos, y las composiciones que comprenden dichos compuestos, representan aspectos particulares adicionales de la presente divulgación.

- 10 Por lo tanto, un aspecto particular de la presente divulgación es proporcionado por un compuesto de Fórmula I(a):

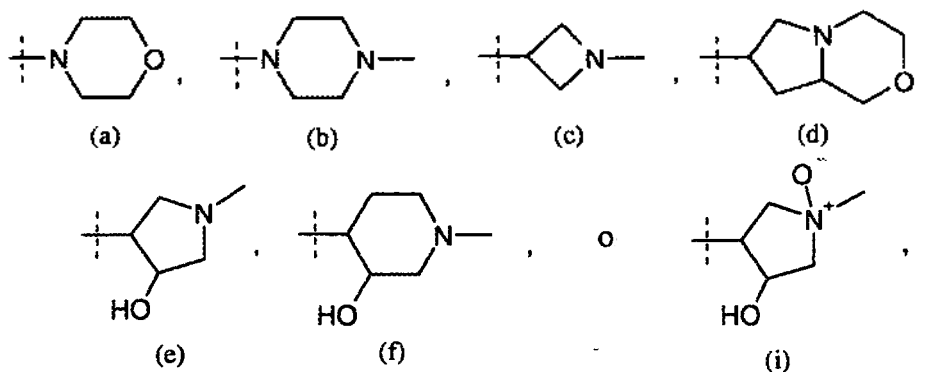


Fórmula I(a)

en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o flúor;  
 l representa -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o un enlace directo; y  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o un grupo de fórmula:

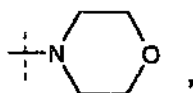
15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

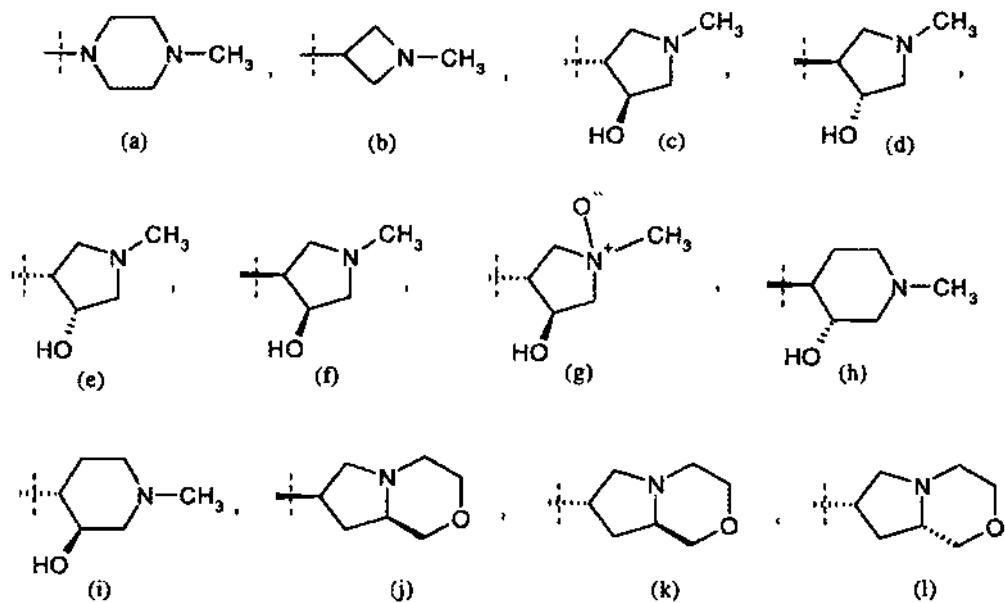
Un aspecto incluso más particular de la presente divulgación es un compuesto de Fórmula I (a) es aquel en el que

- 5  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente hidrógeno o flúor; y  $I$  representa  $-CH(CH_3)-CH_2-$  o un enlace directo, siempre que cuando  $I$  represente  $-CH(CH_3)-CH_2-$ , entonces  $R^3$  represente un grupo de fórmula:

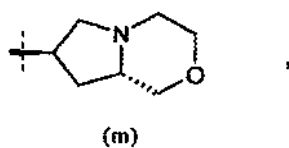


y cuando  $I$  represente un enlace directo, entonces  $R^3$  represente un grupo de fórmula:

10

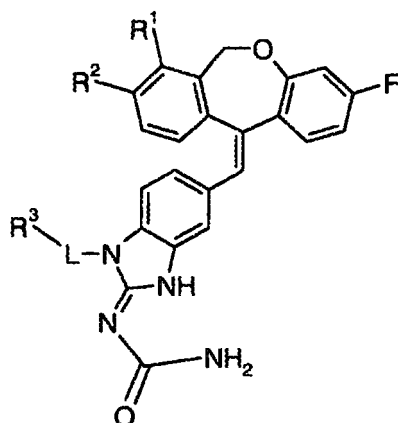


o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Otro aspecto particular más particular de la presente divulgación es proporcionado por un compuesto de Fórmula I (b):

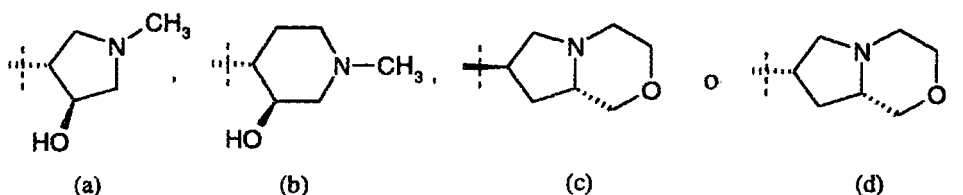


Fórmula I(b)

en la que,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o flúor;  
 l representa -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o un enlace directo; y  
 R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula:

5

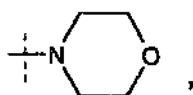


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

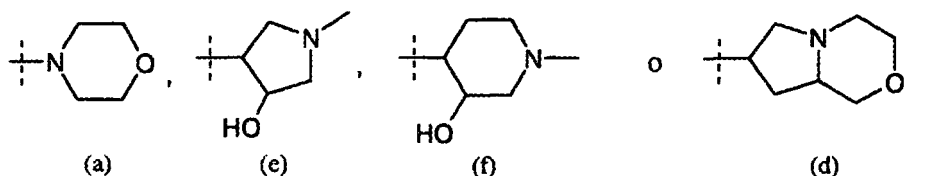
Un aspecto incluso más particular de la presente divulgación es un compuesto de Fórmula I (b), en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o flúor; y  
 l representa -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o un enlace directo, siempre que cuando l represente -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, entonces R<sup>3</sup>  
 represente un grupo de fórmula:

10



y cuando l represente un enlace directo, entonces R<sup>3</sup> represente un grupo de fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, un aspecto muy particular de la presente divulgación es proporcionado por aquellos compuestos de Fórmula (I) ejemplificados en el presente documento, muy particularmente (E)-N-(5-((E)-3-fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-acetidín-3-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida; (E)-N-(5-((E)-3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3S,4S)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iliden)cianamida; maleato de (E)-N-(5-((E)-3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3S, 4S)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iliden)cianamida; (E)-N-[5-((E)-3-fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3S, 4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden]-urea; (E)-N-(5-((E)-3-fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((R)-1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-1,3-dihidro-

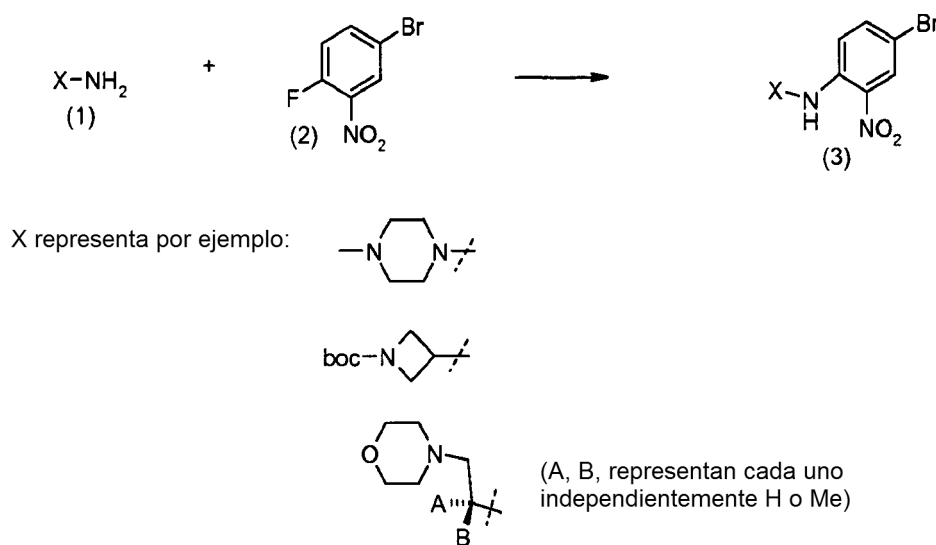
20

bencimidazol-2-iliden)-urea; ó (*E*)-*N*-(5-((*E*)-3-fluoro-6H-dibenzo[*b,e*]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7*S*, 8*aR*)-hexahidropirrol[2,1-*c*][1,4]oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea.

- Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante varios procedimientos conocidos en la técnica, así como los descritos en los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos, a continuación. Sin embargo, el siguiente análisis no pretende limitar el ámbito de la presente divulgación en modo alguno. Por ejemplo, las etapas sintéticas específicas de cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes formas, o junto con las etapas de los diferentes esquemas, preparar compuestos adicionales de Fórmula (I). Los productos de cada etapa de los esquemas, a continuación, pueden recuperarse mediante procedimientos convencionales que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares.
- Los sustituyentes, salvo que se indique de otro modo, son según se definió previamente. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para el experto habitual en la técnica. Otros reactivos y materiales de partida necesarios pueden elaborarse mediante procedimientos que se eligen a partir de técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a las de síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, y los procedimientos descritos en las Preparaciones y los Ejemplos que siguen, incluyendo cualquier procedimiento nuevo.

Según se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "MeOH" se refiere a metanol; "EtOH" se refiere a etanol; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "TF" se refiere a tetrahidrofurano; "DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo; "DIAD" se refiere a diazodicarboxilato de diisopropilo; "NBS" se refiere a *N*-bromosuccinimida; "MCPBA" se refiere a ácido *m*-cloroperoxisbenzoico; "tBOC" ó "boc" se refiere a *tert*-butoxicarbonilo; "rac" se refiere a racémico; "prep" se refiere a preparación; "ej" se refiere a ejemplo; y "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución.

Esquema 1



- La formación de un intermedio de fórmula (3) puede llevarse a cabo según las fracciones representadas en el Esquema 1.

En el Esquema 1, se hace reaccionar un compuesto de amina de fórmula (1) con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno en un desplazamiento por sustitución nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar) para proporcionar un bromuro de amino-nitrofenilo de fórmula (3). Por ejemplo, la amina (1) puede hacerse reaccionar en un disolvente inerte tal como acetato de etilo, THF o un disolvente prótico tal como etanol, a entre la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

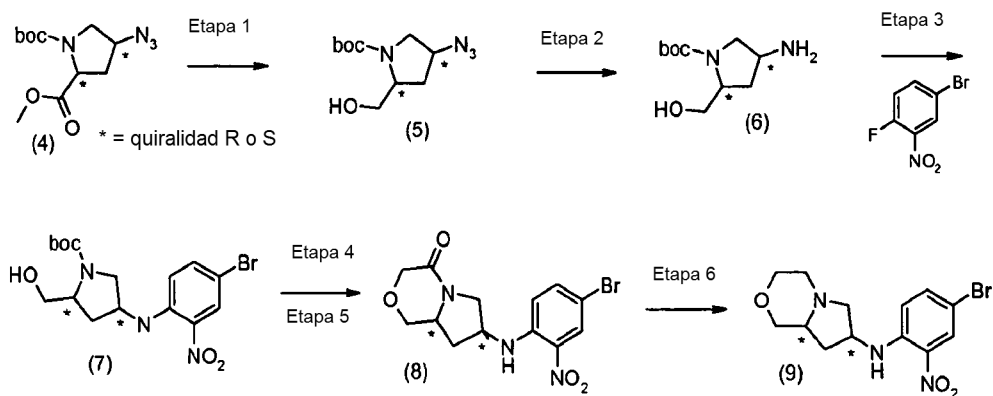
El experto en la técnica apreciará que los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos similares a los descritos en el presente documento o mediante el uso de procedimientos que están establecidos en la técnica. Por ejemplo, puede obtenerse una etilamina metil sustituida o un morfolinilo no sustituido mediante mesilación de una *N-tert*-butilcarboxil etanolamina y subsiguientemente desplazar el mesilato con morfolino para dar la morfolinil-etil amina deseada.

También se reconocerá que la selección y el uso de los grupos protectores adecuados es bien conocida y apreciada en la técnica (véase, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)). La funcionalidad amina, tal como la presente en la fracción de acetidinilo, pueden desprotegerse y hacerse

reaccionar subsiguientemente para dar compuestos adicionales de la invención. Por ejemplo, tras la desprotección del *tert*-butil éster del ácido 3-(4-bromo-2-nitro-fenilamino)-acetidin-1-carboxílico en condiciones ácidas, la acetidina puede alquilarse en una aminación reductora, tal como con formaldehído, para dar el intermedio de *N*-metil acetidinilo.

5

## Esquema 2



La formación de un intermedio de fórmula (9) puede llevarse a cabo según las reacciones representadas en el Esquema 2.

10 En el Esquema 2, Etapa 1, se reduce un éster de fórmula (4) a un alcohol de fórmula (5). El experto en la técnica reconocerá que hay varios procedimientos para reducir el éster. Por ejemplo, se trata el éster de fórmula (4) con borhidruro de litio aproximadamente a entre 0 y 40°C en un disolvente inerte, tal como éter dietílico. La extinción de la reacción después de 10 min permite el aislamiento de la azida de alcohol de (5) que subsiguientemente se reduce a la amina en la Etapa 2. La reducción de la azida puede realizarse usando unas condiciones de hidrogenación catalítica habituales en la técnica para obtener el aminoalcohol de fórmula (6).

15 En el Esquema 2, Etapa 3, el 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene experimenta una reacción de SNAr con una amina de fórmula (6) según se describió previamente para el Esquema 1.

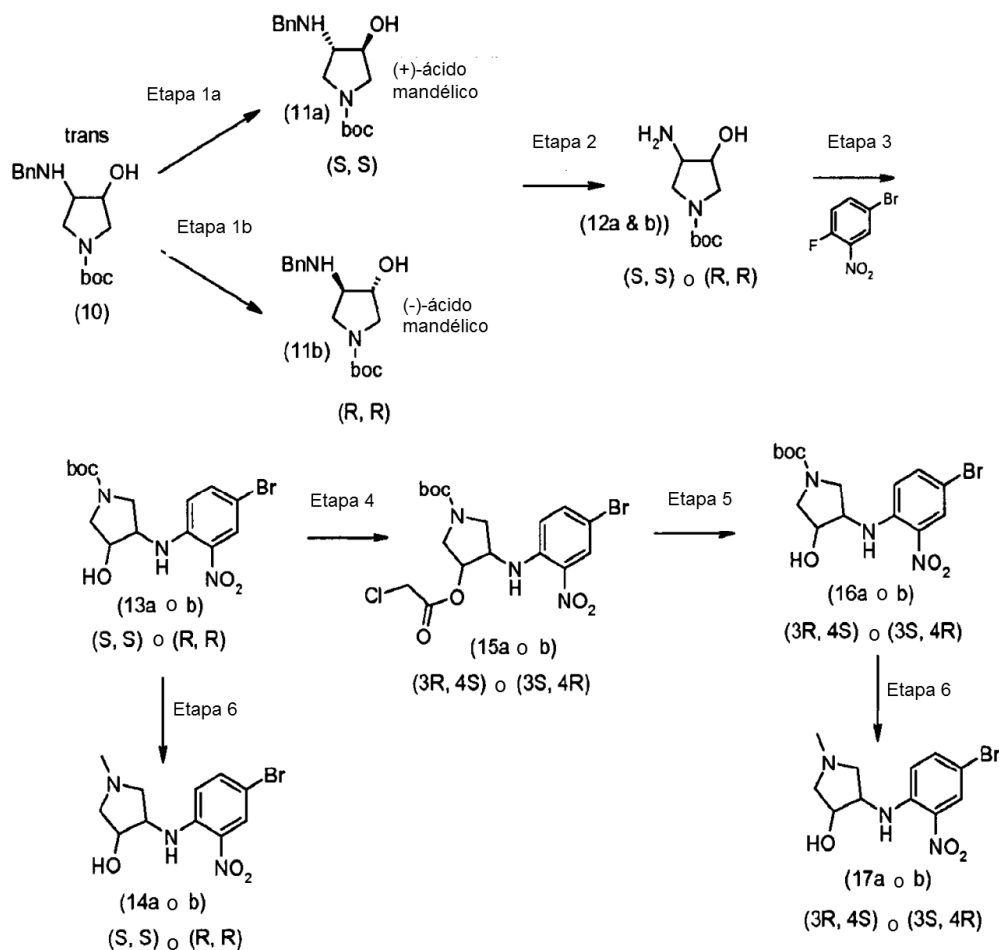
20 En la Etapa 4, la fenilaminopirrolidina de fórmula (7) es desprotegida usando condiciones ácidas, tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluorocético, y el producto se cicla en la Etapa 5 a una oxecina de fórmula (8). La ciclación se consigue usando cloruro de cloroacetilo en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido sódico manteniendo el pH entre pH = 10 a 12. La reacción se realiza en una mezcla de TF y agua (aproximadamente 1:1).

En el Esquema 2, Etapa 6, se reduce una oxecina de fórmula (8) a una oxecina de fórmula (9). La funcionalidad carbonilo se reduce usando un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-dimetilsulfuro en un disolvente inerte, tal como THF, a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

25 Las pirrolidinas quirales de fórmula (4) se conocen en la técnica y pueden prepararse fácilmente a partir de estereoisómeros de 3-hidroxiprolina. El alcohol puede mesilarse y desplazarse después con inversión de la estereoquímica a la azida. Alternativamente, el alcohol puede convertirse en el bromuro en condiciones de Mitsunobu usando tetrabromuro de carbono con inversión de la estereoquímica, seguido por el subsiguiente desplazamiento con ión azida para invertir la estereoquímica de nuevo. La *trans*-hidroxiprolina puede convertirse a la configuración *cis* mediante el tratamiento con ácido acético y anhídrido acético a 90°C (C. G. Levins y C. E. Schafmeister J. Org. Chem., 2005, 70, 9002 - 9008).

30

## Esquema 3



La formación de un intermedio de fórmula (14a & b) o (17a & b) puede llevarse a cabo según las reacciones representadas en el Esquema 3.

- 5 En el Esquema 3, Etapa 1a, la trans-hidroxibencilamina pirrolidina racémica de fórmula (10) puede resolverse usando un ácido enantiopuro apropiado. Por ejemplo, el tratamiento con ácido (+) mandélico en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo con aproximadamente un 1% de agua da como resultado una recristalización selectiva de la sal de mandelato de (S, S) hidroxibencilamina (+) con un muy alto de exceso diastereomérico. La sal puede neutralizarse entonces utilizando una base apropiada, tal como carbonato potásico acuoso. En la Etapa 1b, pueden evaporarse las aguas madres de la anterior recristalización, ahora enriquecidas en el enantiómero (R, R), y tratarse con ácido (-) mandélico en un disolvente tal como acetonitrilo que contenga aproximadamente un 2,5% de agua para obtener el enantiómero (R, R) purificado.
- 10

En la Etapa 2, sometiendo la hidroxibencilamina libre (S, S) o (R, R) a unas condiciones de hidrogenación estándar usando catalizadores habituales, tales como paladio sobre carbono, en un disolvente habitual, tal como metanol, n-butanol o tetrahidrofurano, proporciona la correspondiente hidroxilamina (S, S) o (R, R).

15

En el Esquema 3, Etapa 3, la reacción de SNAr de la aminopirrolidina resultante de fórmula (12a ó b) con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno proporciona una fenilaminopirrolidina de fórmula (13a ó b). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base apropiada tal como trietilamina en un disolvente habitual tal como tetrahidrofurano o acetato de etilo.

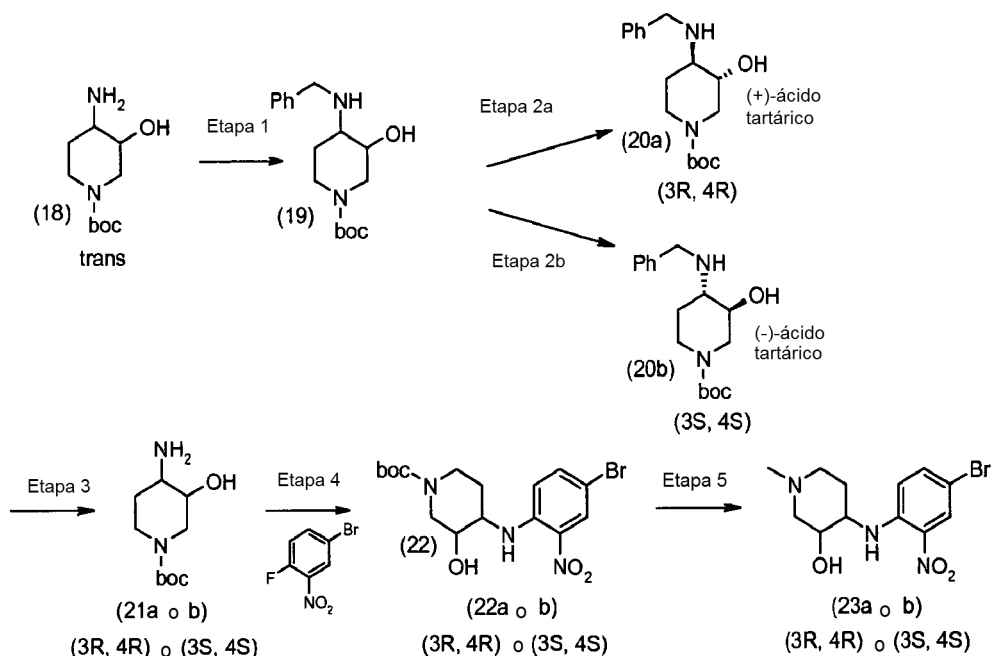
- 20 En el Esquema 3, Etapa 4, la quiralidad del grupo hidroxilo de la pirrolidina de fórmula (13a ó b) es convertida desde (S, S) y (R, R) hasta (3R, 4S) y (3 S, 4R), respectivamente. La conversión quiral se efectúa usando una reacción de Mitsunobu. El artesano experto reconocerá que en la técnica existen varias condiciones de Mitsunobu empleadas en la técnica. Por ejemplo, el alcohol de fórmula (15a ó b) se disuelve en un disolvente anhidro adecuado como TF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tolueno, etc., y se trata con una trialquil o triarilfosfina tal como Me<sub>3</sub>P, Bu<sub>3</sub>P, ó F<sub>3</sub>P y un azodicarboxilato de dialquilo, tal como DEAD ó DIAD.
- 25

En la Etapa 5, el éster 3S, 4R y 4S, 3R-cloroacetoxi de fórmula (15a ó b) es hidrolizado a la hidroxipirrolidina de fórmula (16a ó b). La hidrólisis se consigue usando una base inorgánica, tal como hidróxido de litio acuoso, en un disolvente tal como metanol, a entre 0 y 50°C durante entre 4 y 24 h.

En el Esquema 3, Etapa 6, las cuatro aminopirrolidinas diastereómeras de fórmula (13a ó b) y de fórmula (16a ó b) son desprotegidas usando condiciones ácidas. La desprotección de los grupos *tert*-butoxicarbonilo es bien conocida en la técnica. Las condiciones preferidas usan un disolvente inerte, tal como acetato de etilo, tratado con cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro aproximadamente a 0°C durante 10 min. La NH-pirrolidina resultante se somete a condiciones de aminación reductora para obtener una N-metilpirrolidina de fórmula (14a ó b) y de fórmula (17a ó b). La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como diclorometano, TF, o preferiblemente acetonitrilo, y se trata con formaldehído acuoso. La reacción se trata con un agente reductor, tal como borhidruro sódico, cianoborohidruro sódico, o preferiblemente triacetoxiborhidruro sódico, aproximadamente a entre 0 y 40°C durante entre 4 y 24 horas.

El artesano experto apreciará que los compuestos de fórmula (10) pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos similares a los descritos en el presente documento, o mediante el uso de procedimientos que están establecidos en la técnica. Por ejemplo, puede protegerse la 3-pirrolina con dicarbonato de di-*tert*-butilo y subsiguientemente bromarse en DMSO/agua para proporcionar la *trans*-3-bromo-4-hidroxipirrolidina (A. Kamal y col., *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 8057 - 8059; A. Kamal y col., *Tetrahedron Asymmetry*, 2006, 17, 2876 - 2883). La reacción con hidróxido sódico forma el epóxido *in situ*, que se hace reaccionar con bencilamina para proporcionar la *trans*-hidroxibencilamina pirrolidina racémica de fórmula (10). De una forma más directa, el epóxido puede formarse directamente y aislarse mediante oxidación de la 3-pirrolina con MCPBA. En otra alternativa sintética más, puede hacerse reaccionar 2,4-dicloro-2-buteno con carbamato de *tert*-butilo para generar 1-Boc-3-pirrolina (Y. Tsuzuki, y col., *Tetrahedron Asymmetry*, 2001, 12, 2989 - 2997). El grupo protector t-Boc puede evitarse completamente llevando a cabo la reacción con metilamina en lugar de carbamato de *tert*-butilo. La subsiguiente oxidación al epóxido con MCPBA y la apertura con amoníaco proporciona el *trans*-4-amino-1-metil-pirrolidin-3-ol racémico. Éste puede hacerse reaccionar con 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenzoceno para dar un compuesto de fórmula (14a & b) como una mezcla de enantiómeros. La resolución de esta mezcla enantiomérica puede realizarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como HPLC quiral o recristalización con una sal de un ácido carboxílico enantioméricamente puro, tal como ácido D-(-) o L-(+) tartárico y similares.

Esquema 4



En el Esquema 4, Etapa 1, una trans amino-hidroxipiperidina de fórmula (18) experimenta una aminación reductora con benzaldehído para proporcionar una bencilaminopiperidina de fórmula (19). El artesano experto reconocerá que existen varias condiciones que son adecuadas para conseguir una aminación reductora. Por ejemplo, la reacción transcurre en un disolvente tal como etanol, en presencia de ácido acético y un agente reductor, tal como cianoborhidruro sódico.

En el Esquema 4, Etapa 2a, la trans-hidroxibencilamina piperidina racémica de fórmula (19) se resuelve usando un ácido enantiopuro apropiado. Por ejemplo, el tratamiento con ácido (+) tartárico en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo con un 5% de agua da como resultado la recristalización selectiva de la sal de tartrato de (3R, 4R)

hidroxibencilamina (+) de fórmula (20a) con un exceso diastereomérico muy alto. De forma similar, en la Etapa 2b, el material racémico es recrystalizado con ácido (-) tartárico en un disolvente tal como acetonitrilo que contiene aproximadamente un 2,5% de agua para obtener el enantiómero (S, S) purificado de fórmula (20b).

5 En la Etapa 3, los enantiómeros resueltos 3R, 4R y 3S, 4S de fórmula (20a) y (20b), respectivamente, pueden desbencilarse mediante la hidrogenación catalítica a la aminohidroxipiperidina de fórmula (21a a ó b). Inicialmente se lava la sal de tartrato con una disolución de carbonato sódico o potásico, seguido de la extracción con diclorometano para eliminar el ácido tartárico. Entonces se hidrogena la bencilamina libre en un disolvente inerte tal como etanol o metanol usando un 5 ó un 10% de paladio sobre carbono.

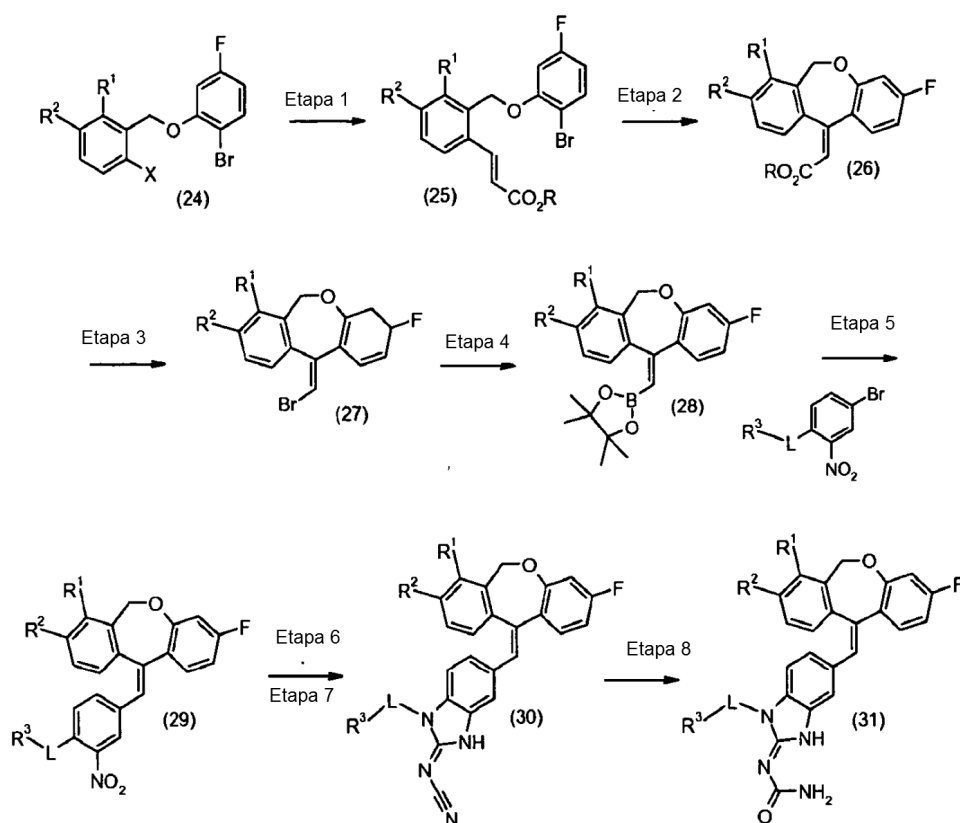
10 En el Esquema 4, Etapa 4, la aminohidroxipiperidina de fórmula (21a ó b) es convertida en la fenil-aminopiperidina de fórmula (22a ó b) como en el Esquema 3, Etapa 3.

En la Etapa 5, la fenil-aminopiperidina de fórmula (22a ó b) es desprotegida y alquilada mediante una aminación reductora a la N-metilpiperidina de fórmula (23a ó b). La reacción transcurre en una mezcla disolvente de ácido acético y agua en presencia de formaldehído y un agente reductor, tal como cianoborhidruro sódico.

15 Las 4-amino-3-hidroxipiperidinas de fórmula (18) son conocidas en la técnica y pueden prepararse fácilmente a partir de la 4-piperidona mediante reducción a la 4-hidroxipiperidina, protegida con boc u otro grupo protector. El alcohol puede mesilarse, eliminarse a la olefina, y después epoxizarse para proporcionar el *tert*-butil éster del ácido *cis*-7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico racémico. Subsiguientemente se abre el epóxido con un anión azida para efectuar la regioquímica *trans*, seguido de una reducción para obtener la aminohidroxilpiperidina de fórmula (18).

20

#### Esquema 5



25

La formación de un compuesto de fórmula (30) ó (31) puede llevarse a cabo según las reacciones representadas en el Esquema 5. Un compuesto apropiado de fórmula (24) es aquel en el que  $R^1$  y  $R^2$  son según se definen en la Fórmula (I) y  $X = Br$  ó  $I$ . Los compuestos apropiados de fórmula (30) ó (31) son aquellos en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $I$  y  $R^3$  son según se definen para la Fórmula (I).

30

En el Esquema 5, Etapa 1 y Etapa 2, un halobencilfenil éter de fórmula (24) experimenta un doble acoplamiento de Heck con acrilato de metilo o de etilo para dar un éster de vinilo de fórmula (26) con regioquímica E en el doble enlace. La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), cloruro de paladio, o preferiblemente, acetato de paladio (II). Se incluye una base tal como trietilamina, carbonato potásico, acetato sódico o una sal de amonio cuaternario, tal como bromuro de tetra-*n*-butilamonio. La reacción



transcurre en un disolvente inerte tal como DMF o N-metilpirrolidina a una temperatura de aproximadamente entre 40 y 130°C durante entre 4 y 48 h para dar un intermedio de fórmula (25). Se aísla y subsiguientemente se cicla con el éster de vinilo de fórmula (26) en unas condiciones de reacción esencialmente similares, a elevada temperatura, tal como entre 90 y 150°C. Alternativamente, el halobencilfenil éter de fórmula (24) puede llevarse directamente al éster de vinilo de fórmula (26) en un recipiente sin aislamiento del intermedio de fórmula (25) a una temperatura de aproximadamente 90 a 150°C.

En la Etapa 3, el éster de fórmula (26) es hidrolizado y convertido en el bromuro de vinilo de fórmula (27). La hidrólisis puede realizarse usando una base inorgánica tal como hidróxido de potasio, de sodio, o preferiblemente, de litio. El ácido carboxílico resultante puede tratarse subsiguientemente con ácido acético y NBS a una temperatura de entre 40 y 100°C.

En el Esquema 5, Etapa 4, el bromuro de vinilo de fórmula (27) es convertido en un pinacol boronato de vinilo de fórmula (28). El bromuro de vinilo se hace reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base, tal como acetato de cesio o de potasio, en un disolvente inerte tal como TF, 1,2-dimetoxietano, o preferiblemente, 1,4-dioxano. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) (Pd<sub>2</sub>(dppf)Cl<sub>2</sub>), o alternativamente tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) en presencia de un ligando de fosfina, tal como en triciclohexilfosfina.

En la Etapa 5, el pinacol boronato de vinilo de fórmula (28) se hace reaccionar con un aminonitrobromobenceno en unas condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para proporcionar el intermedio de vinilnitrofenilo de fórmula (29). El artesano experto reconocerá que existen varias condiciones útiles para facilitar dichas reacciones de acoplamiento cruzado. Las condiciones de reacción hacen uso de un disolvente adecuado tal como dioxano/agua o TF/metanol. La reacción se realiza en presencia de una base tal como carbonato sódico, metóxido sódico, carbonato potásico o acetato potásico. La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) en una atmósfera inerte a una temperatura de aproximadamente entre 70 y 120°C durante aproximadamente entre 8 y 24 horas.

En el Esquema 5, Etapas 6 y 7, el intermedio de vinilnitrofenilo de fórmula (29) se reduce al intermedio de diaminofenilo (no mostrado) en unas condiciones de hidrogenación estándar con un 5 o un 10% de platino sobre carbono, o un 5 o un 10% de paladio sobre carbono en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo o isopropanol. Después de eliminar el catalizador, el intermedio de diaminofenilo puede convertirse en la cianoguanidina de fórmula (30) utilizando N-cianocarbonimidato de difenilo a entre la temperatura ambiente y 100°C. Se usa un disolvente inerte tal como isopropanol, piridina o THF, con o sin una base inorgánica, tal como bicarbonato sódico. La purificación del producto final puede conseguirse mediante procedimientos habituales para los familiarizados con la técnica, tales como cromatografía o recristalización.

En el Esquema 5, Etapa 8, la cianoguanidina de fórmula (30) es hidrolizada a la urea de fórmula (31) en condiciones ácidas. La reacción transcurre con ácido clorhídrico 4 N en dioxano/agua o en TFA/agua durante entre 4 y 72 h a entre temperatura ambiente y aproximadamente 80°C.

El artesano experto apreciará que los compuestos de fórmula (24) pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos similares a los descritos en el presente documento o mediante el uso de procedimientos que están establecidos en la técnica. Por ejemplo, se alquila 2-bromo-5-fluorofenol o 2-bromo-5-clorofenol con un bromuro de 2-yodo o 2-bromobencilo para dar el éter de fenilo de fórmula (24). Los compuestos de fórmula (24) en los que R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup> = F, el requerido bromuro de bencilo se obtiene, por ejemplo, mediante litación de 1-bromo-3-fluorobenceno y reacción con N-metil-N-fenil formamida para proporcionar el aldehído. La subsiguiente reducción al alcohol bencílico y la reacción con un agente de bromación, tal como tribromuro de fósforo, proporciona el bromuro de 1-bromo-3-fluorobencilo.

#### Determinación del actividad biológica:

Según se usa en el presente documento, "K<sub>d</sub>" se refiere a la constante de disociación en equilibrio para un complejo ligando-receptor; "K<sub>i</sub>" se refiere a la constante de disociación en equilibrio para un complejo fármaco-receptor, y es una indicación de la concentración del fármaco que se unirá a la mitad de los sitios de unión en el equilibrio; "K<sub>b</sub>" se refiere a la constante de disociación en equilibrio para un complejo antagonista-receptor; "CI50" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente, o alternativamente, a la concentración de un agente que produce el 50% de desplazamiento de la unión del ligando al receptor; "CE50" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta máxima posible para ese agente; y "DE50" se refiere a la dosis de un agente terapéutico administrado que produce el 50% de la respuesta máxima para ese agente.

#### Ensayo de unión a los receptores nucleares de hormonas tiroideas:

Se usan lisados celulares de células HEK293 de riñón embrionario humano que sobreexpresan el MR (receptor mineralocorticoide), el GR (receptor glucocorticoide), el AR (receptor de andrógenos) o el PR (receptor de progesterona) humanos para los ensayos de unión competitiva receptor-ligando para determinar los valores de K<sub>i</sub>.

Resumidamente, se realizan ensayos de unión competitiva del receptor esteroideo en un tampón que contiene tampón HEPES 20 mM (pH = 7,6), EDTA 0,2 mM, NaCl 75 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, 20% de glicerol, molibdato sódico 20 mM, DTT (ditiotreitól) 0,2 mM, 20 mg/ml de aprotinina y 20 mg/ml de leupeptina (tampón de ensayo). Típicamente, los ensayos de unión al receptor esteroideo incluyen ligandos radiomarcados, tales como [<sup>3</sup>H]-aldosterona 0,25 nM para la unión al MR, [<sup>3</sup>H]-dexametasona 0,3 nM para la unión al GR, [<sup>3</sup>H]-metiltrienolona 0,36 nM para la unión al AR y [<sup>3</sup>H]-metiltrienolona 0,29 nM para la unión al PR, y 20 µg de lisado de 293-MR, 20 µg de lisado de 293-GR, 22 µg de lisado de 293-AR o 40 µg de lisado de 293-PR por pocillo. Los ensayos se realizan típicamente en un formato de 96 pocillos. Los compuestos competidores de prueba se añaden a diversas concentraciones que varían desde aproximadamente 0,01 nM hasta 10 µM. La unión no específica se determina en presencia de aldosterona 500 nM para la unión al MR, dexametasona 500 nM para la unión al GR o metiltrienolona 500 nM para la unión al AR y al PR. Las reacciones de unión (140 µl) se incuban hasta el día siguiente a 4°C, después se añaden a cada reacción 70 ml de tampón frío de carbón vegetal-dextrano (que contienen, por cada 50 ml de tampón de ensayo, 0,75 g de carbón vegetal y 0,25 g de dextrano). Las placas se mezclan durante 8 minutos en una agitadora orbital a 4°C. Entonces las placas se centrifugan a 3.000 rpm a 4°C durante 10 minutos. Entonces se transfiere una alícuota de 120 µl de la mezcla de reacción de unión a otra placa de 96 pocillos y se añaden 175 µl de líquido de centelleo Wallac Optiphase Hisafe 3™ en cada pocillo. Las placas se precintan y se agitan vigorosamente en una agitadora orbital. Después de una incubación de 2 horas, las placas se leen con un contador Wallac Microbeta.

Los datos se usan para calcular una CI50 estimada y un porcentaje de inhibición a 10 µM. Las K<sub>d</sub> de la [<sup>3</sup>H]-aldosterona para la unión al MR, de la [<sup>3</sup>H]-dexametasona para la unión al GR, de la [<sup>3</sup>H]-metiltrienolona para la unión al AR, o de la [<sup>3</sup>H]-metiltrienolona para la unión al PR, se determinan mediante la unión en saturación. Los valores de la CI50 para los compuestos se convierten en K<sub>i</sub> usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Siguiendo un protocolo esencialmente como el descrito anteriormente, los compuestos de los Ejemplos 1 - 50 muestran una K<sub>i</sub> en el ensayo de unión al MR de ≤ 10 nM. Preferiblemente, los compuestos de la presente divulgación muestran una K<sub>i</sub> en el ensayo de unión al MR de ≤ 5 nM, y más preferiblemente ≤ 1 nM. Específicamente, los compuestos de los Ejemplos 1, 8, y 23 mostraron una K<sub>i</sub> en el ensayo de unión al MR de aproximadamente 0,79 nM, 0,08 nM y 0,23 nM respectivamente (valores referidos como la media geométrica de n = 2), demostrando así que los compuestos en el ámbito de la presente divulgación son potentes ligandos del MR humano.

#### Ensayos funcionales de modulación de los receptores nucleares de hormonas esteroideas:

La aldosterona ejerce sus efectos fisiológicos a través de la interacción con el receptor mineralocorticoide. Tras la unión citoplasmática de la aldosterona al MR, el complejo ligando-receptor se transloca al núcleo de la célula, donde se une a elementos de respuesta a hormonas en el ADN para iniciar la expresión de genes objetivo. Para demostrar la capacidad de los compuestos de la presente divulgación de modular la actividad de los receptores de hormonas esteroideas (es decir, ya sea como agonista, agonista parcial, antagonista parcial o antagonista), se realizan bioensayos que detectan la modulación funcional de la expresión génica objetivo en células transfectadas temporalmente con una proteína del receptor nuclear y un constructo de elemento de respuesta a hormonas-gen indicador. Los disolventes, reactivos y ligandos empleados en el ensayo funcional están disponibles fácilmente en fuentes comerciales, o pueden ser preparados por el experto habitual en la técnica.

#### A. Cribado conjunto de los receptores nucleares de hormonas

Se transfectaron células humanas embrionarias de riñón HEK293 con plásmidos del receptor de hormonas esteroideas y de gen indicador usando un reactivo de transfección adecuado tal como Fugene™. Resumidamente, el plásmido indicador que contiene dos copias del promotor ARE de la probasina y de la TK (cinasa de timidina) secuencia arriba del ADNc indicador de luciferasa, se transfecta en células HEK293 con un plásmido que expresa constitutivamente el receptor de andrógenos humano (AR) usando un promotor vírico de CMV (citomegalovirus). El plásmido indicador que contiene dos copias del promotor de GRE y de TK secuencia arriba del ADNc indicador de luciferasa se transfecta con un plásmido que expresa constitutivamente el receptor humano de glucocorticoides (GR), el receptor humano de mineralocorticoides (MR) o el receptor humano de progesterona (PR) usando un promotor vírico de CMV. Las células se transfectan en matraces T150 cm en medio DMEM media con un 5% de suero bovino fetal (FBS) tratado con carbón vegetal. Después de una incubación hasta el día siguiente, las células transfectadas se tripsinizan, se colocan en platos de 96 pocillos en medio DMEM que contiene un 5% de FBS tratado con carbón vegetal, se incuban durante 4 horas y después se exponen a varias concentraciones de los compuestos de prueba que varían desde aproximadamente 0,01 nM hasta 10 µM. En el modo antagonista de los ensayos, se añaden al medio bajas concentraciones de agonista para cada uno de los respectivos receptores (aldosterona 0,08 nM para MR, dexametasona 0,25 nM para GR, metiltrienolona 0,66 nM para AR y promegestona 0,08 nM para PR). Después de 24 horas de incubación con los compuestos de prueba, las células se lisan y se determina la actividad de luciferasa usando técnicas estándar.

Los datos se ajustan a una curva logística de cuatro parámetros de ajuste para determinar los valores de la CE50. La eficacia porcentual (compuestos con respuestas máximas a saturación) o la estimulación máxima porcentual (compuestos con respuestas máximas que no saturan) se determinan con respecto a la estimulación máxima obtenida con los siguientes agonistas de referencia: aldosterona 30 nM para el ensayo del MR, metiltrienolona 100 nM para el

ensayo del AR, promegestona 30 nM para el ensayo del PR y con dexametasona 100 nM para el ensayo del GR. Los valores de la CI50 se determinan de forma similar usando los datos del ensayo en modo antagonista. En el modo antagonista, las inhibiciones porcentuales se determinan comparando la actividad de los compuestos de prueba en presencia de una baja concentración de agonista (aldosterona 0,08 nM para MR, dexametasona 0,25 nM para GR, metiltienolona 0,66 nM para AR y promegestona 0,08 nM para PR) con la respuesta producida por la misma baja concentración de agonista en ausencia del compuesto de prueba.

#### B. Ensayo de antagonista competitivo del hMR:

Se transfectaron células humanas embrionarias de riñón HEK293 con MR humano usando los mismos reactivos de transfección, plásmidos, promotores, constructos indicadores, tampones y procedimientos a los descritos anteriormente para el cribado conjunto de los receptores nucleares de hormonas. Las células transfectadas se tripsinizan, se colocan en platos de 96 pocillos en medio DMEM que contiene un 5% de FBS tratado con carbón vegetal, se incuban durante 4 horas y después se exponen a varias concentraciones (10 diluciones) de aldosterona (que varían desde aproximadamente 0,001 nM hasta 0,03  $\mu$ M. Se determinó la capacidad agonista del hMR de la aldosterona en ausencia y en presencia de concentraciones fijas de los compuestos de prueba, y se monitorizó midiendo la actividad de la luciferasa usando técnicas estándar. Entonces puede determinarse la  $K_b$  del compuesto de prueba usando una representación logarítmica del análisis de Schild (proporción de dosis -1) frente al log de la concentración de antagonista usando la ecuación:  $\text{Log (DR-1)} = \text{Log [Antagonista]} - \text{Log } K_b$ , en la que la proporción de dosis (DR) representa la proporción de la CE50 de la aldosterona en presencia del compuesto de prueba y la CE50 de la aldosterona en ausencia del compuesto de prueba).

Siguiendo un protocolo esencialmente como el descrito anteriormente, los compuestos ejemplificados en la presente divulgación muestran una  $K_b$  en el ensayo antagonista competitivo del MR de  $\leq 200$  nM. Preferiblemente, los compuestos de la presente divulgación muestran una  $K_b$  en el ensayo antagonista competitivo del MR de  $\leq 50$  nM, y más preferiblemente  $\leq 10$  nM.

Específicamente, los compuestos de los Ejemplos 1, 8 y 23 mostraron una  $K_b$  en el ensayo antagonista competitivo del MR aproximadamente 1,2 nM, 1,1 nM y 2,5 nM respectivamente (valores referidos como la media geométrica de  $n = 2$ ), demostrando así que los compuestos en el ámbito de la presente divulgación son potentes antagonistas del MR humano.

#### Modelo *in vivo* de nefropatía mediada por aldosterona

Se alojan individualmente ratas Sprague Dawley macho uninefrectomizadas (240 - 280 g) con agua corriente *ad lib* y dieta para roedores 5001 durante una semana. Después de la aclimatación se recogen muestras de orina de línea de base de 24 h y se analizan para comprobar las proteínas totales en orina y la creatinina. Los animales se distribuyen aleatoriamente según el peso corporal y las proteínas en orina en la línea de base en grupos de estudio. Se recoge suero de la línea de base mediante un corte en la punta de la cola y se analiza para comprobar el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la creatinina y los electrolitos. Después de tomar las muestras en la línea de base, todas las ratas excepto el grupo de control se mantienen con una dieta que contiene un 6% de sal, y bebiendo agua que contiene un 0,3% de KCl a lo largo de la duración del estudio. Los animales de control se mantienen con una dieta 5001 y agua corriente a lo largo de la duración del estudio, y no reciben aldosterona. En los animales que no son de control se implantan s.c. minibombas Alza para suministrar 2,5  $\mu$ l/h x 28 días de d-aldosterona en DMSO al 0,01% a 0,75  $\mu$ g/h, (por ejemplo, el grupo del compuesto de prueba y el grupo de solo vehículo) bajo anestesia con isoflourano. Entonces se administra el compuesto de prueba, en un vehículo que comprende un 1% de carboximetil celulosa (CMC) / un 0,25% de polisorbato 80, o solo vehículo, mediante alimentación con sonda oral una vez al día (10 ml/kg) comenzando el día después de la implantación de la aldosterona. Se recogen muestras repetidas de orina después de 2 y 4 semanas de la administración del compuesto o del vehículo solo, y se analizan para comprobar las proteínas urinarias totales y la creatinina. Al finalizar el estudio se obtienen muestras farmacocinéticas en 8 puntos temporales (0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 y 24 h). Además, los corazones y los riñones se extraen y se fijan en formalina tamponada al 10% para una tinción con hematoxilina y eosina (H&E) y tricromo de Masson, para detectar daños estructurales en los tejidos cardíacos y renales. Se recoge suero mediante punción cardíaca al finalizar el estudio para un análisis adicional del BUN sérico, la creatinina y los electrolitos.

Siguiendo un protocolo esencialmente como el descrito anteriormente, los compuestos de los Ejemplos 1, 8 y 23, cuando se administraron a 10 mg/kg/día x 14 días, redujeron la excreción urinaria de proteínas en comparación con los animales tratados con vehículo en aproximadamente 49, 83 y 64 mg/día respectivamente (los valores representan una media de  $n = 8$  para cada compuesto), demostrando así que los compuestos en el ámbito de la presente divulgación tienen una potente actividad nefroprotectora *in vivo*.

Con objeto de demostrar que un compuesto tiene una reducida incidencia o probabilidad de producir hipercalemia, puede emplearse el siguiente modelo.

#### Ensayo *in vivo* de modulación de electrolitos

Se adrenalectomizan ratas Sprague Dawley macho (240 - 280 g) y después se mantienen con comida para roedores 5001 y una disolución de bebida con un 1% de NaCl durante 6 días después de la cirugía. Entonces los animales se

5 mantienen en ayuno hasta el día siguiente y el agua de bebida con un 1% de disolución salina se sustituye por agua corriente *ad lib*. La mañana del estudio los animales en ayunas se distribuyen aleatoriamente para un tratamiento sobre la base del peso corporal en ayunas. A los animales de control (por ejemplo, aquellos que no recibieron aldosterona ni compuesto de prueba) se les administran 10 ml/kg de vehículo del compuesto de prueba que comprende un 0,5% de CMC / un 0,25% de polisorbato 80 / un 2,7% de NaCl mediante alimentación con sonda oral, y 1 ml/kg del vehículo de aldosterona (0,01% de DMSO/agua) mediante inyección subcutánea. A los animales con vehículo se les administra el mismo vehículo del compuesto de prueba mediante alimentación con sonda oral y 3 µg/kg de aldosterona s.c. Las sustancias de prueba se suspenden en el vehículo de carboximetil celulosa /NaCl. Los grupos de tratamiento con el compuesto de prueba reciben la sustancia de prueba suspendida en el vehículo de carboximetil celulosa/NaCl y 3 µg/kg de aldosterona s.c. Inmediatamente después de la dosificación, los animales se colocan en rejillas metabólicas con acceso *ad lib* a agua corriente. Se recogen muestras de orina 5 horas después de la administración de la dosis y se comprueba la excreción de electrolitos. Los datos se presentan como el log de la proporción de excreción de Na/K. Los compuestos pueden ensayarse a diversas dosis para determinar si el compuesto induce un aumento en la proporción urinaria de Na/K (es un índice del aumento de la concentración sérica de potasio).

10 Sin mayor elaboración, se cree que el experto en la técnica puede usar la descripción precedente para llevar a la práctica la presente divulgación hasta su máxima extensión. Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ilustrar la divulgación con mayor detalle, y representan la síntesis típica de los compuestos de Fórmula (I). Sin embargo, no pretenden limitar en modo alguno la divulgación en absoluto. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para, o pueden ser sintetizados por, el experto habitual en la técnica. Los expertos en la técnica reconocerán con rapidez variaciones apropiadas de los procedimientos descritos en los ejemplos. Los nombres de los compuestos de la presente divulgación son proporcionados generalmente por ChemDraw Ultra® versión 10.0.

### Preparación 1

25 1-Bromo-4-fluoro-2-(2-yodo-benciloxi)-benceno

Se agitó una mezcla de bromuro de 2-yodobencilo (0,29 mol, 90 g), 2-bromo-5-fluorofenol (0,29 mol, 57,9 g) y carbonato potásico (0,46 mol, 63 g) en N, N-dimetilformamida (750 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (1 l), se agitó la mezcla resultante durante una hora, se filtraron los sólidos, se aclararon con agua y se secaron en un horno de vacío (20 mm Hg/60°C) para obtener el compuesto del título (121 g, > 100%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,11 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,93 (d, 1H).

### Preparación 2

Etil éster del ácido 3-[2-(2-bromo-5-fluoro-fenoximetil)-fenil]-acrílico

35 A una mezcla de 1-bromo-4-fluoro-2-(2-yodo-benciloxi)-benceno (0,29 mol, 117,4 g), acetato sódico (0,44 mol, 36,1 g, 1,5 equiv.), bromuro de tetra-n-butilamonio (0,29 mol, 90,3 g), acetato de paladio (II) (8 mmol, 1,8 g, 3 mol %) y N-metilpirrolidinona (900 ml) a 55 - 60°C, se añadió gota a gota una disolución de acrilato de etilo (0,32 mol, 34,3 ml) en N-metilpirrolidinona (200 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se trató con agua (2 l) y metil *tert*-butil éter (2 l). Se pasó a través de tierra de diatomeas, se añadió acetato de etilo (1 l), se separaron las capas y se lavaron con agua (2 l). Se secó la porción orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se suspendió el sólido resultante en hexanos (1 l), se refrigeró durante 2 h, se filtró y se lavó con hexanos fríos (500 ml). Se secó en un horno de vacío (50°C/20 mm Hg) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (104,4 g, 95%). CL-EM m/z 381,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### Preparación 3

Etil éster del ácido (*E*)-(3-fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-iliden)-acético

45 Se calentó una mezcla de etil éster del ácido 3-[2-(2-bromo-5-fluoro-fenoximetil)-fenil]-acrílico (0,25 mol, 94 g), acetato sódico (0,37 mol, 30 g, 1,5 equiv.), bromuro de tetra-n-butilamonio (0,25 mol, 81 g) y acetato de paladio (II) (7 mmol, 1,7 g, 3 mol %) en N-metilpirrolidinona (850 ml) a 100 - 110°C durante 6 h. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (1 l), se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo (2 l). Se transfirió el filtrado a un embudo de separación, se añadió agua (500 ml) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 1,5 l), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una almohadilla de sílice, se lavó con acetato de etilo (1,5 l) y se concentró a sequedad. Al residuo sólido se añadieron hexanos (1 l), se refrigeró durante 2 h, se filtró, se aclaró con hexanos (500 ml) y se secó a 50°C/20 mm Hg para obtener el compuesto del título (64,3 g, 87%). CL-EM m/z 299,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### Preparación 4

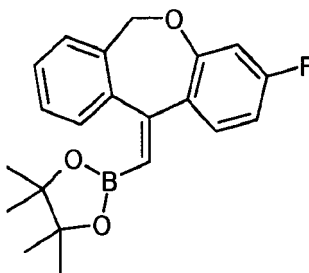
(*E*)-11-Bromometilen-3-fluoro-6,1-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina

55 A una suspensión de etil éster del ácido (3-fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-iliden)-acético (0,23 mol, 69,5 g) en

isopropanol (725 ml) se añadió una disolución de hidróxido de litio (0,53 mol, 12,0 g) en agua (125 ml) y se calentó a 70°C durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta 40°C y se trató después con ácido acético glacial (0,44 mol, 25 ml). Después se agitó durante 15 min, se añadió N-bromosuccinimida (0,25 mol, 44 g). Se produjo un burbujeo, la temperatura asciendió hasta 45°C, y se formaron sólidos después de unos pocos min. Se agitó la mezcla a 40 - 45°C durante una hora y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió bisulfito sódico (4,5 g) en agua (150 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y agua (450 ml). Se filtró la suspensión resultante y se aclaró con isopropanol/agua fríos 1:1 (300 ml). Se secó el sólido a 60°C/20 mm Hg hasta el día siguiente para obtener el compuesto del título (65,8 g, 93%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,9 - 5,4 (br d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,77 (dt, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H).

## 10 Preparación 5

(E)-2-((3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una mezcla agitada de (E)-11-(bromometileno)-3-fluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepina (49 mmol, 15 g) y bis(pinacolato)diboro (64 mmol, 16 g) en 1,4-dioxano (250 ml) se añadió acetato potásico (150 mmol, 15 g). Se purgó la mezcla con nitrógeno, se añadió un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno] paladio (II) diclorometano (2,46 mmol, 1,80 g), y se calentó a 65°C hasta el día siguiente. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con acetato de etilo y se concentró el filtrado *in vacuo*. Se añadió metanol (200 ml) y se hizo rotar la mezcla durante una hora en un evaporador rotatorio sin vacío, provocando la formación de un sólido marrón. Se recogieron los cristales de sólido marrón mediante filtración y se secaron a vacío hasta el día siguiente para obtener el compuesto del título (7,28 g, 42%). Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un 0% a 16% de acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (3,46 g, 20%). El rendimiento total de la reacción fue de 10,7 g (62%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 4H), 6,64 - 6,57 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 1,15 (s, 12H).

## 25 Preparación 6

1-Bromo-3-fluorobenzaldehído

A una disolución de diisopropilamina (2,27 mol, 320 ml) en tetrahidrofurano anhidro (800 ml) en un matraz de 5 l a 0°C se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M (1,16 l, 1,86 mol) en hexanos durante 1,5 h. Se agitó la disolución amarilla resultante a 0°C durante 30 min. En un matraz aparte de 12 l se disolvió 1-bromo-3-fluorobenceno (203 ml, 1,86 mol) en tetrahidrofurano anhidro (650 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se transfirió la disolución de LDA preformada a un embudo de adición a través de una cánula y se añadió gota a gota la disolución de 1-bromo-3-fluorobenceno durante 2 h de forma que la temperatura no superara los -70°C. Se agitó la suspensión resultante a -78°C durante 30 min. Se añadió una disolución de N-metil-N-fenil formamida (230 ml, 1,86 moles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (1,15 l) gota a gota a -78°C durante una hora mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la reacción fría durante 2 h mientras se dejaba ascender hasta la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se diluyó la reacción con metil *tert*-butil éter (3 l), se extinguió con ácido clorhídrico 1 M (4 l) y se agitó vigorosamente durante 3 h. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con metil *tert*-butil éter (1 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 1 M (2 x 1 l), agua (1 l), salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron hasta un aceite naranja que solidificó lentamente para obtener el compuesto del título (394 g, 105%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,37 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,17 (t, 1 H).

## Preparación 7

Alcohol 1-bromo-3-fluorobencílico

A 1-bromo-3-fluorobenzaldehído (1,60 kg, 7,91 mol) en metanol (14 l) a 0°C se añadió borhidruro sódico (284 g, 7,93 mol) en porciones durante 30 min para controlar la exotermia y la evolución gaseosa. Después de 15 min, se extinguió con agua (500 ml) y se concentró para obtener un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en acetato de etilo (6 l) y se lavó con agua (3 l). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (1 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 l), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un aceite naranja (1,614 g, 100%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (d, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,07 (t,

1 H), 4,86 (s, 2 H).

### Preparación 8

Bromuro de 1-bromo-3-fluorobencilo

5 A una disolución de alcohol 1-bromo-3-fluorobencílico (1,61 kg, 7,85 mol) en cloroformo (14 l) a 0°C se añadió piridina (770 ml, 9,52 mol) en una porción (ligera exotermia) y se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió tribromuro de fósforo (900 ml, 9,49) gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C, y se agitó la disolución resultante hasta el día siguiente mientras se dejaba calentar hasta la temperatura ambiente. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se extinguió lentamente con agua helada (2 l). Se transfirió a un matraz de 50 l, se separaron las capas y después se extrajo la capa acuosa con cloroformo (1 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido sulfúrico al 5% (2 l), bicarbonato sódico acuoso saturado (2 l), salmuera (2 l), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (1.753 g, 83%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (d, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 4,68 (s, 2 H).

### Preparación 9

1-Bromo-2-(2-bromo-6-fluoro-benciloxi)-4-fluoro-benceno

15 A una disolución de bromuro de 1-bromo-3-fluorobencilo (1,75 kg, 6,52 mol) y 2-bromo-5-fluorofenol (730 ml, 16,56 mol, 1,01 eq) en N, N-dimetilformamida (14 l) a 0°C, se añadió carbonato potásico (1,36 kg, 9,80 mol) en una porción y se agitó la suspensión resultante fría durante una hora, y después a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se transfirió la mezcla de reacción a un matraz de 50 litros, se añadió agua (14 l) gota a gota durante 30 min y se enfrió periódicamente con hielo para controlar la exotermia de la cristalización. Se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron hasta el día siguiente a 50°C para obtener el compuesto del título (2,22 kg, 90%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 5,26 (d, 2 H).

### Preparación 10

Etil éster del ácido (*E*)-(3,7-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-iliden)-acético

25 Se desgasificó una mezcla de 1-bromo-2-(2-bromo-6-fluoro-benciloxi)-4-fluorobenceno (886 mmol, 335 g), acrilato de etilo (931 mmol, 101 ml, 1,05 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22,2 mmol, 4,97 g), bromuro de tetrabutamonio (886 mmol, 286 g), y acetato sódico (4,40 mol, 363,5 g) en N-metilpirrolidinona (3,3 l) evaporando y rellenando de nuevo con nitrógeno cinco veces. Se calentó la mezcla hasta 120°C durante 2 h. Se enfrió hasta 35°C y se añadió agua (5,5 l) durante 40 min. Se filtró el precipitado, se aclaró con agua (2 x 500 ml) y se secó al aire durante 30 min. Se resuspendió en isopropanol (1 l) durante 2 h y se enfrió en hielo durante una hora. Se recogió el sólido gris oscuro mediante filtración, se aclaró con isopropanol frío (5 x 100 ml) y se secó a 50°C *in vacuo* para obtener el compuesto del título (191 g, 68%).

### Preparación 11

(*E*)-11-Bromometilen-3,7-difluoro-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina

35 Se calentó una suspensión agitada de etil éster del ácido (*E*)-(3,7-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-iliden)-acético (601 mmol, 190 g) en metanol (1,9 l) e hidróxido sódico 5 N (1,20 mol, 240 ml) a 50°C durante 2 h. Se eliminó el metanol *in vacuo* y se resuspendió el lodo negro resultante en agua (3 l). Se añadió ácido clorhídrico 5 N (250 ml) durante 45 min, se agitó durante 2,5 h, se filtró y se aclaró el residuo con agua (4 x 200 ml). Se secó el sólido gris *in vacuo* a 60°C hasta el día siguiente, y a 80°C durante 6 h. Se disolvió el sólido (aún húmedo, contiene aproximadamente 95 g de agua) y acetato de litio (60,1 mmol, 4 g, 0,1 eq) en acetonitrilo (1,7 l) y se agitó durante 15 min. Se añadió N-bromosuccinimida (661 mmol, 118 g) en una porción y se agitó durante 2,5 h. Se añadió tiosulfato sódico 0,25 M (400 ml), seguido por bicarbonato sódico acuoso saturado (400 ml) y agua (900 ml). Se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente, y después se agitó durante 2 h en un baño de hielo. Se filtró la mezcla y se aclaró con acetonitrilo frío (300 ml). Se secó hasta el día siguiente *in vacuo* a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (173,3 g, 89%). RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,25 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,81 (dt, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H).

### Preparación 12

(*E*)-2-((3,7-difluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

50 A una mezcla de (*E*)-11-(bromometilen)-3,7-difluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepina (46,4 mmol, 15,0 g) y bis(pinacolato)diboro (50,3 mmol, 15,3 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se añadió acetato potásico (74,3 mmol, 7,29 g), triciclohexil fosfina (6,03 mmol, 1,69 g) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,32 mmol, 2,13 g). Se purgó mediante burbujeo con nitrógeno, después se agitó con calentamiento a 65°C hasta el día siguiente. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lavó la almohadilla con acetato de etilo y se eliminó el disolvente para obtener un aceite amarillo. Se diluyó el aceite con metanol (180 ml) y se removió la mezcla

resultante en un evaporador rotatorio sin vacío durante 3 h provocando la formación de un precipitado blanco. Se recogió el precipitado mediante filtración a vacío para obtener el compuesto del título (10,8 g, 63%) como un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (dd, *J* = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,65 - 6,59 (m, 1H), 6,50 (dd, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,31 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 1,16 (s, 12 H).

### 5 Preparación 13

(*E*)-11-Bromometilen-3,8-difluoro-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina

Se preparó el compuesto del título esencialmente según se describe en las Preparaciones 9, 10 y 11, partiendo de 1-bromo-2-bromometil-4-fluoro-benceno y 2-bromo-5-fluorofenol.

### Preparación 14

10 (*E*)-2-((3,8-difluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una mezcla de (*E*)-11-(bromometilen)-3,8-difluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepina (90,0 mmol, 29,0 g) y bis(pinacolato)diboro (117 mmol, 29,5 g) en 1,4-dioxano (295 ml), se añadió acetato potásico (144 mmol, 14,1 g), triciclohexil fosfina (11,7 mmol, 3,28 g) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,14 mmol, 3,80 g). Se purgó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla, después se calentó a 65°C hasta el día siguiente. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado *in vacuo* para obtener un aceite marrón. Se diluyó el aceite marrón con metanol (180 ml) y se removió la mezcla resultante durante 1,5 h en un evaporador rotatorio sin vacío, provocando la formación de un precipitado marrón. Se recogió el precipitado mediante filtración a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (24,2 g, 73%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (dd, *J* = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,65 - 6,59 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 10,2, 2,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,15 (br s, 2H), 1,16 (s, 12H).

### Preparación 15

2-*Terc*-butoxicarbonilamino-propil éster del ácido (*R*)-metansulfónico

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,128 mol, 14,7 g, 1,5 equiv.) a una disolución de (*R*)-(+)-2-*terc*-butoxi-carbonilamino-1-propanol (0,085 mol, 15,0 g) y trietilamina (0,12 mol, 17,3 g, 2,0 equiv.) en diclorometano (150 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (20,8 g, 96%) como un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,03 (s, 3H), 3,97 (br s, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,64 (br s, 1H, Boc-NH).

### Preparación 16

*Terc*-butil éster del ácido (*R*)-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbámico

Se calentó una mezcla de 2-*terc*-butoxicarbonilamino-propil éster del ácido (*R*)-metansulfónico (0,083 mol, 20 g) y morfolino (0,83 mol, 72,2 g) en acetonitrilo (210 ml) a 65°C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó el residuo con agua, se extrajo con diclorometano, se combinó la capa orgánica y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (12 g, 62%) como un espeso aceite amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,21 (dd, 1H), 2,26 - 2,32 (m, 1H), 2,35 - 2,39 (m, 2H), 2,48 - 2,55 (m, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 5H), 4,68 (br s, 1H, -NH).

### Preparación 17

40 Clorhidrato de (*R*)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina

Se añadió cloruro de hidrógeno 1,6 M en dioxano (120 ml) a una disolución de *terc*-butil éster del ácido (*R*)-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbámico (0,05 mol, 12 g) en diclorometano seco (75 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se filtró el precipitado y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (9,2 g, 86%) como un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (d, 3H), 3,10 (br s, 2H), 3,38 (br s, 4H), 3,79 (br s, 5H).

### Preparación 18

(*R*)-(4-Bromo-2-nitrofenil)-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se puso a reflujo una mezcla de clorhidrato de (*R*)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina (0,04 mol, 8,7 g), 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (0,048 mol, 10,5 g), trietilamina (0,20 mol, 20,2 g) y dimetilaminopiridina (0,0004 mol, 0,048 g) en acetato de etilo (220 ml) durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se

concentró. Se purificó en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (12,8 g, 95%) como un sólido naranja. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (d, 3H), 2,47 - 2,51 (m, 5 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 3,64 - 3,69 (m, 4 H), 3,72 - 3,78 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

- 5 Se prepararon los intermedios de la siguiente tabla siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en las Preparaciones 15, 16, 17 y 18 partiendo de (S)-(-)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-1-propanol o carbamato de *terc*-butil-N-(2-hidroxietilo), respectivamente.

Prep	Nombre químico	Datos físicos
19	(S)-(4-Bromo-2-nitrofenil)-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amina	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,29 (d, 3H), 2,46 - 2,58 (m, 6 H), 3,63 - 3,69 (m, 4 H), 3,71 - 3,79 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,33 (d, 1H),

### Preparación 20

(4-Bromo-2-nitrofenil)-(4-metil-piperacin-1-il)-amina

- 10 Se calentó una mezcla de 1-amino-4-metilpiperacina (0,217 mol, 25,0 g), 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (0,239 mol, 52,6 g) y trietilamina (0,46 mol, 46 g) en acetato de etilo (900 ml) a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó en una columna de gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para dar el compuesto del título (43,2 g, 63%). ES-EM m/z 315 [M + H]<sup>+</sup>.

### Preparación 21

*Terc*-butil éster del ácido 3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-acetidin-1-carboxílico

- 20 Se disolvió 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (28,8 mmol, 3,55 ml), *terc*-butil éster del ácido 3-aminoacetidin-1-carboxílico (28,8 mmol, 4,96 g) y trietilamina (35,9 mmol, 5,00 ml) en acetato de etilo (100 ml) y se puso a reflujo bajo nitrógeno durante 48 h. Se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se lavó dos veces con ácido clorhídrico 0,5 M, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener un sólido naranja brillante (11,04 g, >100%). CL-EM m/z C<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br 394,0/396,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### Preparación 22

Acetidin-3-il-(4-bromo-2-nitrofenil)-amina, clorhidrato

- 25 Se agitó una disolución de *terc*-butil éster del ácido 3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-acetidin-1-carboxílico (29,66 mmol, 11,04 g) en cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (40 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta el día siguiente. Precipitaron sólidos en la disolución. Se diluyó con éter (200 ml), se filtraron los sólidos, se aclaró con abundante éter y se secó (8,54 g, 93%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 4,12 (dd, 2H), 4,45 (dd, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H). CL-EM m/z (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 272,0/274,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### Preparación 23

(4-Bromo-2-nitrofenil)-(1-metil-acetidin-3-il)-amina

- 35 A una mezcla de acetidin-3-il-(4-bromo-2-nitrofenil)-amina, clorhidrato (27,7 mmol, 8,54 g) en acetonitrilo (100 ml) y formaldehído acuoso al 37% (83,0 mmol, 6,28 ml, 3,00 equiv.) a 0°C se añadió triacetoxiborhidruro sódico (88,6 mmol, 18,8 g) lentamente. Se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta el día siguiente. Se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso al 10%, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 8,5 g de un sólido naranja. Se purificó en una columna de sílice de 120 g eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para obtener el compuesto del título (5,92 g, 75%). CL-EM m/z (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 286,0/288,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### Preparación 24

- 40 1-*Terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*S*, 4*R*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 45 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,07 mol, 128,2 g) a una disolución de ácido (2*S*, 4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (0,70 mol, 93,0 g) en metanol seco (2 l) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el correspondiente clorhidrato de metil éster. Se añadió trietilamina (1,56 mol, 157,5 g) a una disolución de clorhidrato de metil éster en diclorometano seco (2 l) a 0°C y se agitó durante 30 min. Después se añadió consecutivamente N,N-dimetilaminopiridina (0,10 mol, 13 g) y dicarbonato



de di-*terc*-butilo (0,85 mol, 185,7 g). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua, se separó la capa orgánica y se lavó con agua y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (160 g, 91%) como un aceite viscoso. ES-EM m/z 246,1 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### Preparación 25

Ácido (2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, clorhidrato

A una mezcla de anhídrido acético (408 g) y ácido acético (1,2 l) a 50°C se añadió *trans*-4-hidroxi-l-prolina (0,36 mol, 94 g) en una única porción. Se calentó la mezcla de reacción durante 5,5 h a 90°C y después se concentró. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico 2 N y se puso a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a vacío hasta que se formaron agujas. Se filtraron los cristales, se lavaron con éter y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (90,0 g, 75%). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 10,0 (c = 1,0 en metanol). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ 2,34 - 2,39 (m, 1H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,45 (d, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,58 (br s, 1H).

#### Preparación 26

1-*Terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,81 mol, 213,8 g, 1,5 eq) a una disolución de clorhidrato del ácido (2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (1,19 mol, 200 g) en metanol seco (2 l) a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el correspondiente clorhidrato de etil éster. Se añadió trietilamina (265,9 g, 2,63 mol) a una disolución de clorhidrato de metil éster en diclorometano seco (2 l) a 0°C y se agitó durante 30 min. Después se añadió consecutivamente N,N-dimetilaminopiridina (0,18 mol, 21,9 g) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,43 mol, 313,5 g). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua, se separó la capa orgánica y se lavó con agua y una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (260 g, 88%) como un aceite espeso. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 2,05 - 2,10 (m, 2H), 2,26 - 2,35 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 3,58 - 3,61 (m, 1H), 3,64 - 3,70 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,27 - 4,29 (m, 1H), 4,34 - 4,38 (m, 2H).

#### Preparación 27

1-*Terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*S*, 4*R*)-4-metansulfoniloxipirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (1,56 mol, 179 g) a una disolución de 1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*S*, 4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,65 mol, 160 g) en piridina (600 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con una disolución de ácido clorhídrico 0,1 N y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (185 g, 91%) como un aceite espeso. ES-EM m/z 324,1 [M + 1]<sup>+</sup>, 224,0 [M - Boc]<sup>+</sup>.

#### Preparación 28

1-*Terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*R*, 4*R*)-4-metansulfoniloxipirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se preparó el compuesto del título esencialmente según se describe en la Preparación 27 a partir de 1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico. ES-EM m/z 324,1 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### Preparación 29

1-*Terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-bromopirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió en porciones trifenílfosfina (0,88 mol, 231 g) a una disolución de 1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*S*, 4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,58 mol, 144 g) y CBr<sub>4</sub> (0,88 mol, 292 g) en diclorometano seco (1,44 l) a 0°C. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. Se añadió éter dietílico (1,44 l) a la mezcla de reacción, se filtró el óxido de trifenílfosfina precipitado y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5% en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (155 g, 85%) como un aceite espeso. ES-EM m/z 308 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### Preparación 30

1-*Terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*R*, 4*S*)-4-bromopirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se preparó el compuesto del título esencialmente según se describe en la Preparación 29 a partir de 1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*R*, 4*R*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxílico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 - 1, (s, 9H), 2,38 - 2,45 (m, 1H) 2,54 - 2,59 (m, 1H), 3,72 - 3,74 (s, 3H), 3,84 - 3,87 (m, 1H), 3,92 - 3,94 (m, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 2H).

## 5 Preparación 31

1-*Terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*R*, 4*S*)-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se calentó una mezcla de 1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*S*, 4*R*)-4-metansulfoniloxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,60 mol, 185 g) y azida sódica (1,20 mol, 78 g.) en N,N-dimetilformamida (1 l) a 80°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 0,5 N, una disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto del título (140 g, 88%) como un espeso aceite amarillo. ES-EM m/z 271,2 [M + 1]<sup>+</sup>, 171,0 [M - Boc]<sup>+</sup>. Se prepararon los intermedios de la siguiente tabla siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en la Preparación 31 partiendo de la apropiada bromo o mesilpirrolidina.

Prep	Nombre químico	Datos físicos
32*	1- <i>Terc</i> -butil éster 2-metil éster del ácido (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxílico	
33	1- <i>Terc</i> -butil éster 2-metil éster del ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxílico	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 - 1,41 (s, 9H), 2,09 - 2,13 (m, 1H), 2,40 - 2,44 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,67 - 3,69 (s, 3H), 4,09 - 4,15 (m, 1H), 4,25 - 4,38 (m, 1H),
34	1- <i>Terc</i> -butil éster 2-metil éster del ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxílico	ES-EM m/z 271 [M + 1] <sup>+</sup> , 171,1 [M - Boc] <sup>+</sup> pico de base

\* 65°C durante 16 h

## Preparación 35

15 *Terc*-butil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-azido-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico

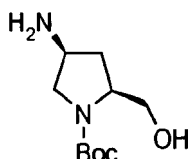
Se añadió borhidruro de litio (0,16 mol, 3,6 g) a una disolución de 1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,16 mol, 40 g) en éter dietílico anhidro (400 ml) a entre -10 y -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución saturada de bicarbonato sódico a -70°C y se dejó llegar lentamente a la temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (32 g, en bruto) como un espeso aceite amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 2,32 - 2,35 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,65 - 3,79 (m, 4H), 4,07 - 4,29 (m, 2H).

Se prepararon los intermedios de la siguiente tabla siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en la Preparación 35 partiendo del apropiado metil éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico.

Prep	Nombre químico
36	<i>Terc</i> -butil éster del ácido (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-4-azido-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico
37	<i>Terc</i> -butil éster del ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-4-azido-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico
38	<i>Terc</i> -butil éster del ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-4-azido-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico

## Preparación 39

*Terc*-butil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-amino-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico



Se disolvió *terc*-butil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-azido-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (32 g) en metanol (150 ml).

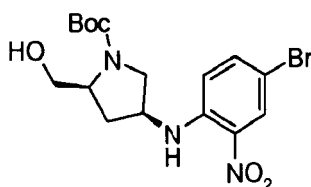
Se añadió paladio sobre carbono al 10% (3,2 g) y se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró el catalizador a través de un tapón de tierra de diatomeas y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (28 g, en bruto) como un espeso aceite amarillo.

5 Se prepararon los intermedios de la siguiente tabla siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en la Preparación 39 partiendo de la apropiada azidopirrolidina.

Prep	Nombre químico	Estructura
40	<i>Terc</i> -butil éster del ácido (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-4-amino-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico	
41	<i>Terc</i> -butil éster del ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-4-amino-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico	
42	<i>Terc</i> -butil éster del ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-4-amino-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico	

#### Preparación 43

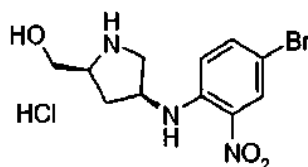
*Terc*-butil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico



10 Se calentó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-amino-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (0,14 mol, 31 g), 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (0,29 mol, 64,0 g) y trietilamina (0,58 mol, 59 g) en acetato de etilo (320 ml) a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (42 g, en bruto) como un espeso y oscuro aceite naranja.

#### Preparación 44

15 (2*S*, 4*S*)-[4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-pirrolidin-2-il]-metanol, clorhidrato



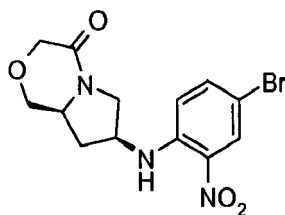
20 Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (950 ml) lentamente a una disolución de *terc*-butil éster del ácido (2*S*, 4*S*)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (0,22 mol, 95 g) en diclorometano seco (475 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se filtró el sólido precipitado y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (70 g, 87%) como un sólido naranja. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,98 - 2,05 (m, 1H), 2,71 - 2,79 (m, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,88 - 3,95 (m, 2H), 4,55 - 4,58 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H).

Se prepararon los intermedios de la siguiente tabla siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en las Preparaciones 43 y 44 partiendo de la apropiada aminopirrolidina.

Prep	Nombre químico	Datos físicos
45	(2S, 4R)-[4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-pirrolidin-2-il]-metanol, clorhidrato	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,01 - 2,10 (m, 2H), 3,06 - 3,10 (m, 2H), 3,47 - 3,60 (m, 3H), 3,62 - 3,71 (m, 2H), 3,83 (br s, 1H), 4,49 - 4,50 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 9,10 (br s, 1H, HCl), 9,60 (br s, 1H, HCl),
46	(2R, 4R)-[4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-pirrolidin-2-il]-metanol, clorhidrato	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,80 - 1,85 (m, 1H), 2,54 - 2,59 (m, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 3H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,69 - 3,72 (m, 2H), 4,50 - 4,51 (m, 1H), 7,10 (d, 1H),
		7,55 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H, -NH), 8,20 (d, 1H),
47	(2R, 4S)-[4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-pirrolidin-2-il]-metanol, clorhidrato	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,08 - 2,21 (m, 2H), 3,27 (d, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 1H), 3,83 (br s, 1H), 4,47 - 4,51 (m, 1H), 5,44 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 9,06 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H),

#### Preparación 48

(7S, 8aS)-7-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-tetrahydro-pirrol[2,1-c][1,4]oxacin-4-ona

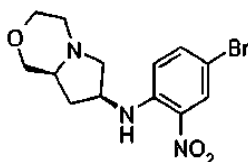


5

Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,49 mol, 55,7 g) a una disolución de (2S, 4S)-[4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-pirrolidin-2-il]-metanol, clorhidrato (0,22 mol, 79 g) en una mezcla de tetrahydrofurano/agua (1:1) (1.180 ml) a temperatura ambiente. Se mantuvo el pH de la reacción a entre 10 - 12 mediante la adición continua de una disolución de hidróxido sódico 4 M. Una vez completada la adición del cloruro de cloroacetilo, se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se eliminó el tetrahydrofurano a presión reducida y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (50 g, 62%) como un sólido naranja. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 - 1,67 (m, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 3,40 (t, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,91 - 4,01 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,29 - 4,35 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

#### 15 Preparación 49

(4-Bromo-2-nitrofenil)-((7S, 8aS)-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4]oxacin-7-il)-amina



Se añadió gota a gota BH<sub>3</sub>.TF (1,0 M en tetrahydrofurano, 0,056 mol, 56 ml) a una disolución de (7S, 8aS)-7-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-tetrahydro-pirrol[2,1-c][1,4] oxacin-4-ona (0,028 mol, 10 g) en tetrahydrofurano (150 ml) a entre 0 y -5°C bajo nitrógeno. Una vez completada la adición, se puso a reflujo la mezcla de reacción durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, se extinguió con ácido clorhídrico 1 N y después se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N. Se eliminó el tetrahydrofurano a presión reducida y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en metanol (160 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (160 ml) y se calentó la mezcla de reacción durante 4 h a 80°C. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y se ajustó el pH a entre 10 - 12 mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido sódico 4 N. Se eliminó el metanol a presión reducida y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido

25

amarillo cristalino (8,0 g, 83%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 - 1,38 (m, 1H), 2,19 - 2,22 (m, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,54 - 2,58 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,34 (t, 1H), 3,61 (dt, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

- 5 Se prepararon los intermedios de la siguiente tabla siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en las Preparaciones 48 y 49 partiendo de la apropiada fenilaminopirrolidina. Se realizó la reducción de la tetrahidro-pirrol[2,1-c][1,4]oxacin-4-ona con un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-dimetilsulfuro, por ejemplo, con las Preparaciones 50 y 51.

Prep.	Nombre químico	Datos físicos
50	(7R, 8aS)-(4-Bromo-2-nitrofenil)-(hexahidropirrol[2,1-c][1,4]oxacin-7-il)-amina	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,30 - 1,36 (m, 1H), 2,18 - 2,25 (m, 1H), 2,31 - 2,38 (m, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,53 - 2,58 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,34 (t, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H, -NH), 8,32 (d, 1H),
51	(7R, 8aR)-(4-Bromo-2-nitrofenil)-(hexahidropirrol[2,1-c][1,4]oxacin-7-il)-amina	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,30 - 1,36 (m, 1H), 2,18 - 2,25 (m, 1H), 2,31 - 2,38 (m, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,53 - 2,58 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,34 (t, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H, -NH), 8,32 (d, 1H),
52	(7S, 8aR)-(4-Bromo-2-nitrofenil)-(hexahidropirrol[2,1-c][1,4]oxacin-7-il)-amina	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,69 (dd, 1H), 1,88 - 1,96 (m, 1H), 2,17 - 2,24 (m, 1H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 2,93 (d, 1H), 3,27 (t, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,32 (d, 1H),

#### Preparación 53

2,5-Dihidro-1H pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 10 Se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,69 mol, 151,0 g) en cloruro de metileno (200 ml) a una disolución de 3-pirrolina (40,0 g, 0,57 mol) en cloruro de metileno (400 ml) durante un periodo de 1,5 h a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Se eliminó el disolvente y se llevó el producto bruto a la siguiente etapa, Preparación 47 (95,0 g, 98%).

#### Preparación 54

- 15 *Terc*-butil éster del ácido *rac-trans*-3-bromo-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

A una mezcla agitada de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,29 mol, 50,0 g) en dimetilsulfóxido (360 ml) y agua (18 ml) se añadió gradualmente N-bromosuccinimida (0,325 mol, 58,0 g) durante 15 min a 0°C. Después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo claro (75,0 g, 95%). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,43 - 4,53 (m, 1H), 4,12 - 4,20 (m, 1H), 3,96 - 4,11 (m, 2H), 3,68 - 3,94 (m, 2H), 3,32 - 3,48 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

#### Preparación 55

*Terc*-butil éster del ácido *rac-trans*-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

- 25 Se agitó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido *rac-trans*-3-bromo-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico en bruto (75,0 g) e hidróxido sódico acuoso 1 N (400 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió bencilamina (0,86 mol, 80,0 g.), se agitó a 65°C durante 4,5 h y después se enfrió hasta 0°C. Se recogieron los precipitados resultantes mediante filtración, se lavaron con agua y éter isopropílico y se secaron para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (50,0 g, 63%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 - 7,38 (m, 5H), 4,06 - 4,15 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,57 - 3,75 (m, 2H), 3,10 - 3,35 (m, 3H), 1,65 (br s, 2H), 1,46 (s, 9H).

- 30 **Preparación 56**

Sal del ácido (+) mandélico del *terc*-butil éster del ácido (3S, 4S)-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

- 35 Se calentó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido *rac-trans*-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (0,343 mol, 100,0 g) y ácido (+) mandélico (0,378 mol, 57,83 g) en acetonitrilo (1 l) y agua (10 ml) a 70°C durante una hora y después se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 4 h. Se recogió el precipitado cristalino resultante mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se recristalizó en acetonitrilo/agua (20:1) para dar el compuesto del título

como un sólido cristalino blanco (62,0 g, 40%). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 - 7,44 (m, 8H), 5,05 (br s, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,28 - 3,50 (m, 4H), 2,95 - 3,18 (m, 3H), 1,39 (s, 9H); p. f. 185 - 188, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +50,0° (c 0,50, MeOH).

#### Preparación 57

##### 5 *Terc*-butil éster del ácido (3*S*, 4*S*)-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

A la sal del ácido (+) mandélico del *terc*-butil éster del ácido (3*S*, 4*S*)-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (60,0 g) se añadió carbonato potásico acuoso al 3% (300 ml) y se extrajo la amina libre con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el enantiómero (*S*, *S*) como un sólido blanco (34,0 g, 65%). APCI EM *m/z* 293 [M + H]<sup>+</sup>; p. f. 69 - 70°C, [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +18,0° (c, 0,50, MeOH).

#### Preparación 58

##### *Terc*-butil éster del ácido (3*S*, 4*S*)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

A una disolución de *terc*-butil éster del ácido (3*S*, 4*S*)-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (0,054 mol, 16,0 g) en *n*-butanol (225 ml) se añadió Pd/C al 10% (5,0 g) y se hidrogenó la mezcla a 50 psi durante 10 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de tierra de diatomeas y se lavó con etanol. Se evaporó el filtrado para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11,10 g, 99%). APCI EM *m/z* 203 [M + H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +7,8° (c, 0,50, MeOH).

#### Preparación 59

##### *Terc*-butil éster del ácido (3*S*, 4*S*)-3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

A una disolución de 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenzoceno (0,125 mol, 26,0 g) en acetato de etilo (300 ml) se añadió *terc*-butil éster del ácido (3*S*, 4*S*)-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (0,113 mol, 23,0 g) y trietilamina (0,339 mol, 35,0 g), se puso a reflujo durante 14 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna flash para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (43,0 g, 90%). APCI EM *m/z* 403 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 25 Preparación 60

##### Sal del ácido (-) mandélico del *terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

Se mezclaron *terc*-butil éster del ácido *trans*-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico racémico (0,085 mol, 25,0 g) y ácido (-) mandélico (0,094 mol, 14,45 g, 1,1 eq) en acetonitrilo (200 ml) y agua (5 ml) a 70°C durante una hora. Se enfriaron hasta la temperatura ambiente durante 4 h. Se recogió el precipitado cristalino resultante mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se recristalizó en acetonitrilo/agua (20:1) para obtener la sal del ácido (-) mandélico como un sólido cristalino blanco (34,0 g, 88%). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 - 7,44 (m, 8H); 5,05 (br s, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,28 - 3,50 (m, 4H), 2,95 - 3,18 (m, 3H), 1,39 (s, 9H); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -58,0° (c 0,50, MeOH).

#### Preparación 61

##### 35 *Terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título esencialmente según se describe en las Preparaciones 58, 59 y 60 partiendo de la sal del ácido (-) mandélico del *terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico.

#### Preparación 62

##### 3-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-4-(2-cloroacetoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*, 4*R*)-*terc*-butilo

40 A una mezcla de 3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*, 4*S*)-*terc*-butilo (2,50 mmol, 1,0 g), ácido cloroacético (3,0 mmol, 300 mg) y trifetilfosfina (3,0 mmol, 850 mg) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (3,0 mmol, 600 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el disolvente, se añadió acetato de etilo (50 ml) al residuo y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,10 g, 98%). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,13 (bd, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 4,2, 10,4 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 7,20 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

#### Preparación 63

##### 3-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*, 4*R*)-*terc*-butilo

5 A una disolución de 3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4-(2-cloroacetoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*, 4*R*)-*tert*-butilo (2,20 mmol, 1,0 g) en metanol se añadió hidróxido de litio acuoso 2,0 M (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se eliminó el disolvente, se diluyó el residuo con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó mediante  
10 cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 50% en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (900 mg, 98%). APCI EM  $m/z$  462 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Preparación 64

3-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*S*)-*tert*-butilo

10 Se preparó el compuesto del título esencialmente según se describe en las Preparaciones 62 y 63 partiendo de 3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*R*)-*tert*-butilo.

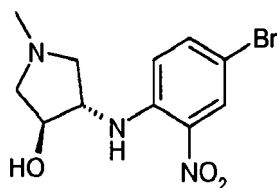
#### Preparación 65

(3*S*, 4*S*)-4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-pirrolidin-3-ol, clorhidrato

15 A una suspensión de *tert*-butil éster del ácido (3*S*, 4*S*)-3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico (0,106 mol, 43,0 g) en acetato de etilo (500 ml) a 0°C se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso durante 10 min y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el disolvente y se secó el sólido resultante a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (35,0 g, 98%). APCI EM  $m/z$  302 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Preparación 66

(3*S*, 4*S*)-4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-1-metil-pirrolidin-3-ol



20 A clorhidrato de (3*S*, 4*S*)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-pirrolidin-3-ol (0,104 mol, 35,0 g) en acetonitrilo se añadió triacetoxiborhidruro sódico (0,37 mol, 78,0 g) a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente formaldehído acuoso 37% (30 ml) durante 10 min, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y se agitó durante una hora. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato  
25 sódico anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (34,0 g, 98%). APCI EM  $m/z$  302 [M + H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +58,6° (c, 0,50, MeOH).

Se prepararon los intermedios de la siguiente tabla siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en las Preparaciones 65 y 66, en las que el 3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo apropiados se trató con HCl gaseoso durante 10 - 30 min y después se agitó durante 1 - 4 h. Se trató la pirrolidina desprotegida resultante con formaldehído durante entre 15 min y 10 h.

Prep.	Nombre químico	Datos físicos
67	(3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-1-metilpirrolidin-3-ol	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 3,5, 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> = 3,8, 7,9 Hz, 1H), 3,12 (dd, <i>J</i> = 4,8, 8,9 Hz, 1H), 2,71 (dd, <i>J</i> = 3,8, 8,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 4,8, 8,9 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H)
68	(3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-1-metilpirrolidin-3-ol	ESI MS $m/z$ 318 [M + H] <sup>+</sup>
69	(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-1-metilpirrolidin-3-ol	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,66 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz), 4,43 - 4,41 (m, 1H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 3H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,38 (s, 3H)

30

**Preparación 70**

*Terc*-butil éster del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico

Se añadió en porciones borhidruro sódico (0,82 mol, 31,3 g) a una disolución de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidona (0,74 mol, 150 g) y trietilamina (1,5 mol, 151,6 g) en diclorometano (1 l) a 0°C. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución saturada de cloruro amónico y se eliminó el etanol a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (150 g, 99%) como un sólido viscoso. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H), 1,53 (d, 2H), 1,83 - 1,87 (m, 2H), 3,02 (dt, 2H), 3,8 - 3,85 (m, 3H).

**Preparación 71**

*Terc*-butil éster del ácido 4-metansulfonilo-piperidin-1-carboxílico

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (1,12 mol, 128,8 g) a una disolución de *terc*-butil éster del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (0,74 mol, 150 g) y trietilamina (1,5 mol, 151,6 g) en diclorometano (1 l) a 0°C. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (192 g, 92%) como un sólido marrón. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H), 1,78 - 1,85 (m, 2H), 1,93 - 1,98 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,26 - 3,32 (m, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 4,85 - 4,90 (m 1H).

**Preparación 72**

*Terc*-butil éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

Se calentó una disolución de *terc*-butil éster del ácido 4-metansulfonilo-piperidin-1-carboxílico (0,69 mol, 193 g) en DBU (400 ml) a 80°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con éter dietílico y se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (116 g, 92%) como un aceite marrón. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 2,12 (br s, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 5,65 (br s, 1H), 5,81 (br s, 1H).

**Preparación 73**

*Terc*-butil éster del ácido rac cis-7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptan-3-carboxílico

Se añadió a gota a gota una disolución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,77 mol, 133,1 g) en diclorometano (200 ml) a una disolución de *terc*-butil éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,64 mol, 117,8 g) en diclorometano (1 l) a 0°C. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con una disolución de hidróxido sódico 4 N, agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (112 g, 87%) como un aceite amarillo claro. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 1,87 - 1,93 (m s, 1H), 2,04 (br s, 1H), 3,11 (br s, 1H), 3,20 (br s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,68 (br s 1H), 3,81 - 3,92 (m, 1H). ES-EM *m/z* 204 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación 74**

*Terc*-butil éster del ácido rac *trans*-4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico

Se calentó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido *trans*-7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptan-3-carboxílico racémico (0,56 mol, 112 g), azida sódica (1,12 mol, 73,08 g), cloruro amónico (0,56 mol, 30,07 g) y metanol/agua (3:1) (1 l) a 65°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con diclorometano y se lavó la capa orgánica con una disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 6% en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (42,3 g, 42%) como un aceite amarillo claro. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,84 (br s 1H), 1,97 - 2,01 (m, 1H), 2,74 - 2,82 (m, 1H), 2,88 (br s, 1H), 3,37 - 3,40 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 4,09 (dd, 1H). ES-MS *m/z* 143 [M - Boc]<sup>+</sup>.

**Preparación 75**

*Terc*-butil éster del ácido rac *trans*-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico

Se disolvió el *terc*-butil éster del ácido *trans*-4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico racémico (0,23 mol, 56,6 g) en metanol (500 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10% (12,0 g) y se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró el catalizador a través de un tapón de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título (53,7 g, 99%) como un espeso aceite amarillo claro.



**Preparación 76**

*Terc*-butil éster del ácido rac *trans*-4-bencilamino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico

Se añadió benzaldehído (0,24 mol, 26,3g) a una disolución de *terc*-butil éster del ácido *trans*-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico racémico (0,24 mol, 53,7 g), y ácido acético (92 ml) en etanol (400 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cianoborhidruro sódico (0,49 mol, 31,2 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de diclorometano y se añadió ácido clorhídrico acuoso 0,1 N para mantener el pH a entre 4 - 5. Se desechó la capa orgánica. Se lavó la capa ácida acuosa tres veces con diclorometano y se desechó la capa orgánica. Se ajustó el pH de la capa acuosa a entre 10 - 12 y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (35,7 g, 46%) como un aceite amarillo claro. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 2,05 (br s, 1H), 2,43 (t, 1H), 2,57 (t, 1H), 2,69 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,15 (br s, 1H), 4,26 (d, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 2H), 7,33 - 7,36 (m, 2H).

**15 Preparación 77**

*Terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-4-bencilamino-3-hidroxi-4-piperidin-1-carboxílico, sal del ácido l (+) tartárico

Se calentó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido *trans*-4-bencilamino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico racémico (0,11 mol, 35,0 g) y ácido l (+) tartárico (0,12 mol, 18,9 g, 1,2 eq) y acetoniitrilo/agua (20:1) (175 ml) a 75°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener la sal del ácido tartárico (53,0 g). Se cristalizó el residuo en acetoniitrilo tres veces. Se filtraron los cristales y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (18,3 g, 67%). HPLC (Columna: Chiralcel OD-H (250 mm \* 4,6 mm); sistema disolvente: isopropanol/trietilamina al 0,1% en hexanos (8:92); tasa de flujo: 0,800 ml/min; longitud de onda: 258 nm): 99,9% ee. t<sub>R</sub> 9,502 min. t<sub>R</sub> para el enantiómero opuesto, *terc*-butil éster del ácido ((3*S*, 4*S*)-3-hidroxi-4-fenetilpiperidin-1-carboxílico, sal del ácido l (-) tartárico), 8,714 min.

**25 Preparación 78**

*Terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico

Se disolvió el *terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-4-bencil-3-hidroxi-4-fenetil-piperidin-1-carboxílico, sal del ácido l (+) tartárico (0,04 mol, 18,3 g) en una disolución de carbonato potásico al 4% (500 ml) y se agitó durante 30 min. Se extrajo la amina libre con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener la amina libre (11,3 g, 92%). Se disolvió la amina en metanol (110 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10% (2,5 g) y se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró el catalizador a través de un tapón de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título (7,6 g, 95%) como un espeso aceite amarillo claro. [α]<sub>D</sub><sup>26.1</sup> +2,141 (c 1,0, metanol). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (dq, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,67 (dd, 1H), 1,80 (br s, 1H), 2,37 - 2,45 (m, 2H), 2,67 (br s, 1H), 2,90 (br s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 5,0 (br s, 1H). ES-MS m/z 217 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación 79**

*Terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico

Se calentó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,02 mol, 6,0 g), 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (0,03 mol, 6,71 g) y trietilamina (0,058 mol, 5,88 ml) en acetato de etilo (180 ml) a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (12,35 g, en bruto). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,50 - 1,51 (m, 1H), 2,08 - 2,12 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,01 (br s, 1H), 3,55 - 3,61 (m, 1H), 3,62 - 3,68 (m, 1H), 3,68 (br s, 1H), 4,13 - 4,18 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,30 (d, 1H). ES-EM m/z 316 [M - Boc]<sup>+</sup>.

**45 Preparación 80**

(3*R*, 4*R*)-4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-piperidin-3-ol. Sal de clorhidrato.

Se añadió lentamente cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (70 ml) a una disolución de *terc*-butil éster del ácido (3*R*, 4*R*)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico (0,027 mol, 11,5 g) en diclorometano seco (40 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se filtró el precipitado y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (8,68 g, 89%) como un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,81 - 1,86 (m, 1H), 2,39 - 2,44 (m, 1H), 3,02 - 3,07 (m, 1H), 3,18 - 3,26 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,87 - 3,91 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H).

**Preparación 81**

**(3R, 4R)-4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-1-metilpiperidin-3-ol**

Se añadió formaldehído (20,5 ml, disolución acuosa al 37-41%) a una disolución de (3R, 4R)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-piperidin-3-ol, sal de clorhidrato (0,024 mol, 8,68 g) y ácido acético (10,2 ml) en agua (42 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cianoborhidruro sódico (0,073 mol, 4,6 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (7,8 g, 97%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63 - 1,71 (m, 1H), 2,16 - 2,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,35 - 2,38 (m, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,80 (d, 1H), 3,54 - 3,56 (m, 1H), 3,75 - 3,79 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

**10 Preparación 82****Terc-butil éster del ácido (3S, 4S)-4-bencilamino-3-hidroxi-4-piperidin-1-carboxílico, sal del ácido D (-) tartárico**

Se concentraron las aguas madres de la Preparación 77 para obtener la sal del ácido l (+) tartárico del *terc*-butil éster del ácido (3S, 4S)-3-hidroxi-4-fenetil-piperidin-1-carboxílico enantioenriquecida (0,0377 mol, 17,2 g). Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al 4% (500 ml) y se agitó durante 30 min. Se extrajo la amina libre con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener la amina libre (11,0 g). Se calentó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-bencilamino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico (0,0361 mol, 11,0 g) y ácido D (-) tartárico (0,0397 mol, 5,97 g, 1,1 equiv.) en acetonitrilo/agua (20:1) (100 ml) a 75°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener la sal del ácido tartárico en bruto. Se cristalizó el residuo en acetonitrilo tres veces. Se filtraron los cristales y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (14,8 g, 90%). HPLC (Columna: Chiralcel OD-H (250 mm \* 4,6 mm); sistema disolvente: isopropanol/trietilamina en hexanos al 0,1% (8:92); tasa de flujo: 0,800 ml/min; longitud de onda: 258 nm): 96,4% ee. t<sub>R</sub> 8,714 min. t<sub>R</sub> para el enantiómero opuesto, (*terc*-butil éster del ácido (3R, 4R)-3-hidroxi-4-fenetil-piperidin-1-carboxílico, sal del ácido l (+) tartárico), 9,502 min.

**Preparación 83****25 Terc-butil éster del ácido (3S, 4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico**

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido (3S, 4S)-4-bencilamino-3-hidroxi-4-fenetil-piperidin-1-carboxílico, sal del ácido D (-) tartárico (0,036 mol, 16,4 g) en una disolución acuosa de carbonato potásico al 4% (500 ml) y se agitó durante 30 min. Se extrajo con diclorometano, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener la amina libre (11,0 g, 99%). Se disolvió la amina en metanol (110 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10% (5,5 g) y se hidrogenó (50 psi) a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas y se concentró para obtener el compuesto del título (7,7 g, 99%) como un espeso aceite amarillo claro.

**Preparación 84****Terc-butil éster del ácido (3S, 4S)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico**

Se calentó una mezcla de *terc*-butil éster del ácido (3S, 4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico (0,035 mol, 7,5 g), 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (0,038 mol, 8,48 g) y trietilamina (0,073 mol, 7,44 g) en acetato de etilo (250 ml) a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (16,16 g, en bruto).

**Preparación 85****40 (3S, 4S)-4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-piperidin-3-ol, clorhidrato**

Se añadió lentamente cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (90 ml) a una disolución de *terc*-butil éster del ácido (3S, 4S)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico (0,035 mol, 14,6 g) en diclorometano seco (50 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se filtró el precipitado y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (9,84 g, 80%) como un sólido amarillo.

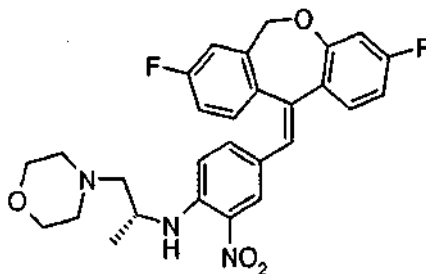
**45 Preparación 86****(3S, 4S)-4-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-1-metil-piperidin-3-ol**

Se añadió formaldehído (24 ml, disolución acuosa al 37-41%) a una disolución de (3S, 4S)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-piperidin-3-ol, clorhidrato (0,028 mol, 9,8 g) y ácido acético (12 ml) en agua (46 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cianoborhidruro sódico (0,083 mol, 5,26 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (8,4 g, 92%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63 - 1,71 (m, 1H), 2,16 - 2,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,35 - 2,38 (m, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,80 (d, 1H), 3,54 - 3,56 (m, 1H), 3,75 - 3,79 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H).

1H), 8,14 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

### Preparación 87

(R)-[4-((E)-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amina

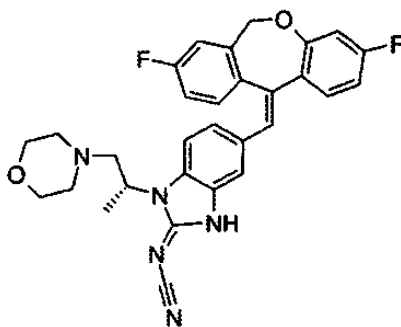


- 5 Se desgasificó tres veces una mezcla de (R)-(4-bromo-2-nitrofenil)-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amina (0,037 mol, 12,8 g), (E)-3,8-difluoro-11-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina (0,037 mol, 13,7 g), trifenilfosfina (0,007 mol, 2,02 g) y acetato potásico (0,074 mol, 7,29 g) en dioxano/agua (3:1) (450 ml) con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (0,001 mol) a la mezcla de reacción y se desgasificó de nuevo tres veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 85°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se combinó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 7% en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (9,1 g, 48%) como un sólido naranja. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1,26 (d, 3H), 2,44 - 2,57 (m, 6H), 3,66 - 3,68 (m, 4H), 3,71 - 3,78 (m, 1H), 4,89 (br s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,67 (dt, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (dt, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,35 (d, 1H, -NH).
- 10
- 15

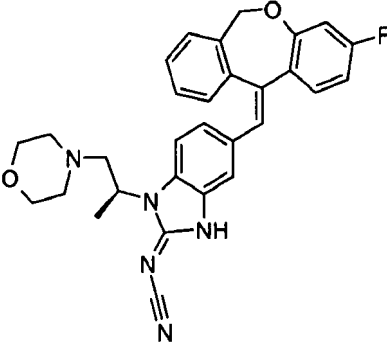
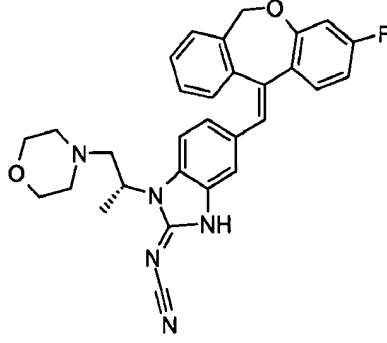
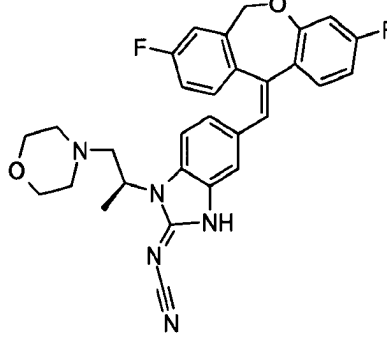
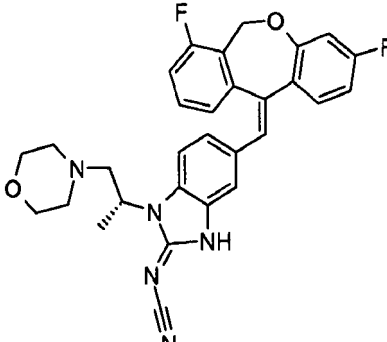
Los siguientes Ejemplos (excepto el Ejemplo 42) se proporcionan únicamente como referencia y no forman parte de la presente invención.

### Ejemplo 1

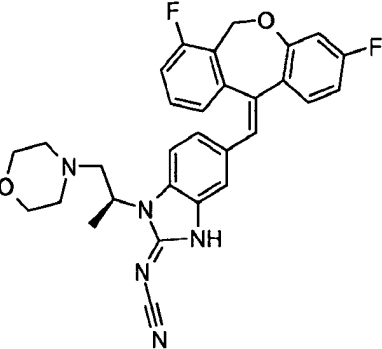
- 20 (E)-N-((R)-5-((E)-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-iliden)-cianamida

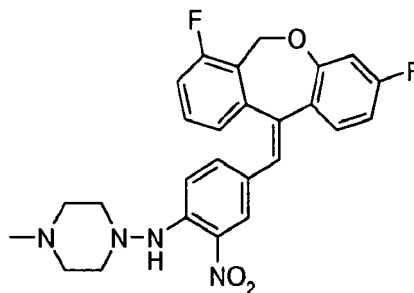


- 25 Se disolvió (R)-[4-((E)-3,8-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amina (0,017mol), 9,0 g) en tetrahidrofurano (35 ml) e isopropanol (90 ml). Se añadió trietilamina (0,039 mol, 3,9) y platino sobre carbono al 10% (1,5 g) y se hidrogenó en un agitador de Parr a 50 psi (H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró el catalizador a través de un tapón de tierra de diatomeas. Se diluyó el filtrado con dioxano (35 ml), se añadió N-cianocarbonimidato de difenilo (0,019 mol, 4,61 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó en una columna de gel de sílice usando metanol al 0,5% en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (6,0 g, 64%) como un sólido blanquecino. CL-EM m/z 528,2 [M + H]<sup>+</sup>.
- 30 Se prepararon los siguientes ejemplos, de la siguiente tabla, esencialmente según se describe en la Preparación 87 y en el Ejemplo 1, usando el apropiado bromuro de fenilo y el apropiado dioxaborolano de vinilo.

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
2	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(( <i>S</i> )-5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 510,2 [M + H] <sup>+</sup>
3	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(( <i>R</i> )-5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 510,4 [M + H] <sup>+</sup>
4	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(( <i>S</i> )-5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin -11-ilidenmetil)-1-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 528,5 [M + H] <sup>+</sup>
5	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(( <i>R</i> )-5-(( <i>E</i> )-3,7-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 528,5 [M + H] <sup>+</sup>

(continuación)

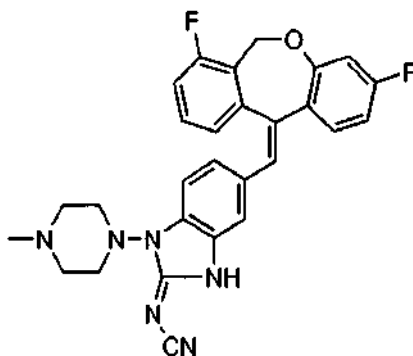
Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
6	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(( <i>S</i> )-5-(( <i>E</i> )-3,7-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 528,2 [M + H] <sup>+</sup>

**Preparación 88**[4-((*E*)-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-(4-metil-piperacin-1-il)-amina

- 5 Se desgasificó tres veces una mezcla de (4-bromo-2-nitrofenil)-(4-metil-piperacin-1-il)-amina (0,016 mol, 5,0 g), (*E*)-3,7-difluoro-11-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina (0,017 mol, 6,4 g), trifetilfosfina (0,0028 mol, 0,74 g) y acetato potásico (0,0317 mol, 3,11 g) en dioxano/agua (3:1) (200 ml) con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (0,5 mmol, 113 mg) a la mezcla de reacción y se desgasificó de nuevo tres veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 85°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se cristalizó el material en bruto en metanol, se filtró y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (4,2 g, 55%) como un sólido naranja. ES-EM m/z 479 [M + 1]<sup>+</sup>.
- 10

**Ejemplo 7**

- 15 (*E*)-*N*-5-((*E*)-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(4-metil-piperacin-1-il)-1,3-dihidrobencimidazol-2-iliden)-cianamida

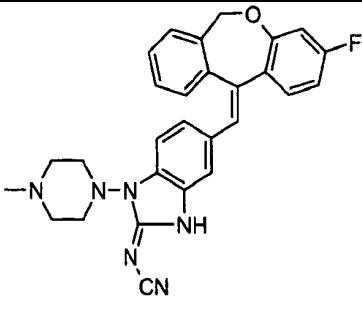
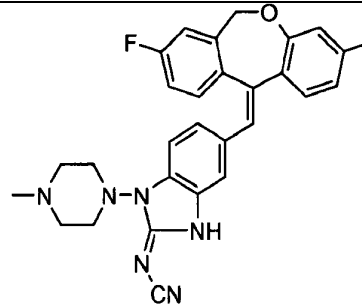


- 20 Se disolvió [4-((*E*)-3,7-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-(4-metilpiperacin-1-il)-amina (0,008 mol, 3,96 g) en tetrahidrofurano (150 ml). Se añadió trietilamina (0,018 mol, 1,84 g) y platino sobre carbono al 10% (1,3 g) y se hidrogenó en un agitador de Parr a 50 psi (H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el catalizador

a través de un tapón de tierra de diatomeas, y se añadió piridina (150 ml) y N-cianocarbonimidato de difenilo (0,009 mol, 2,17 g). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 70°C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó en una columna de gel de sílice usando acetona al 60% en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,8 g, 43%) como un sólido blanquecino. CL-EM m/z 499,2 [M + H]<sup>+</sup>.

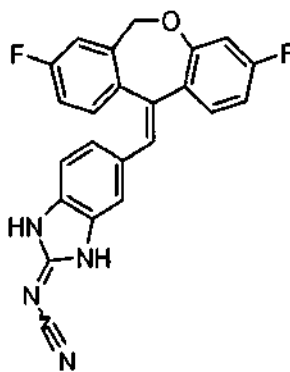
5

Se prepararon los siguientes ejemplos, de la siguiente tabla, esencialmente según se describe en la Preparación 88 y en el Ejemplo 7, usando el apropiado bromuro de fenilo y el apropiado dioxaborolano de vinilo.

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
8	(E)-N-(5-((E)-3-Fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(4-metil-piperacín-1-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 481,08 [M + H] <sup>+</sup>
9	(E)-N-(5-((E)-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(4-metil-piperacín-1-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 499,3 [M + H] <sup>+</sup>

### Ejemplo 10

5-((E)-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden-cianamida

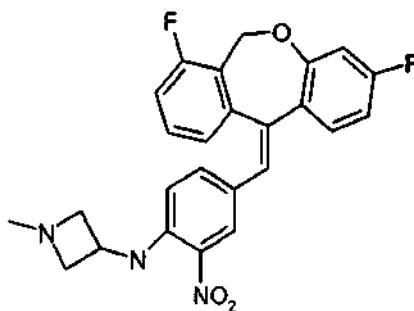


10

Se aisló el compuesto del título como un producto secundario durante la purificación final de la (E)-N-(5-((E)-3,8-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(4-metil-piperacín-1-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida (Ejemplo 9). CL-EM m/z 401,3 [M + H]<sup>+</sup>.

### Preparación 89

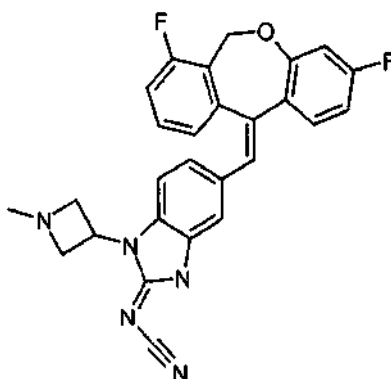
15 [4-((E)-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-(1-metil-acetidin-3-il)-amina



- 5 Se purgó con nitrógeno durante cinco min una mezcla de (4-bromo-2-nitrofenil)-(1-metil-acetidin-3-il)-amina (709  $\mu\text{mol}$ , 203 mg), (*E*)-3,7-difluoro-11-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina (723  $\mu\text{mol}$ , 268 mg) en metanol (1,0 ml)/tetrahidrofurano (3,0 ml) (proporción de disolventes de 1:3) en un tubo precintado. Se añadió metóxido sódico (1,42 mmol, 77 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (35  $\mu\text{mol}$ , 41 mg) y se calentó a 70°C hasta el día siguiente. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato sódico al 10%, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener 377 mg de un residuo oleoso naranja. Se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para obtener el compuesto del título (199 mg, 62%). CL-EM  $m/z$  450,0  $[M + H]^+$ .

#### 10 Ejemplo 11

(*E*)-N-(5-((*E*)-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metilacetidin-3-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida



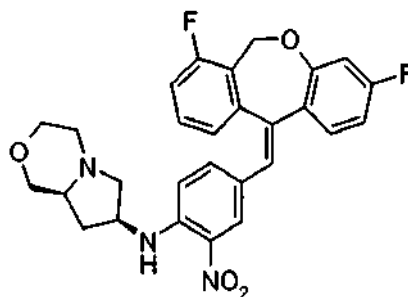
- 15 Se disolvió [4-((*E*)-3,7-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-(1-metil-acetidin-3-il)-amina (4,23 mmol, 1,90 g), trietilamina (9,31 mmol, 1,30 ml) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió platino sobre carbono al 5% (200 mg) y se hidrogenó (50 psi) a 35°C durante una hora. Se filtró el catalizador, se aclaró con piridina (20 ml), se añadió N-cianocarbonimidato de difenilo (4,65 mmol, 1,11 g) y se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente bajo nitrógeno. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso al 5%, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener aproximadamente 3 g de un aceite naranja. Se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g eluyendo con metanol 5% en diclorometano para obtener ~930 mg de un semisólido amarillo. Se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se dejó reposar. Se formaron sólidos blancos. Después de 30 min se filtraron los sólidos y se aclararon con metanol para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (815 mg, 41%). CL-EM  $m/z$  470,2  $[M + H]^+$ .

- 25 Se prepararon los siguientes ejemplos, de la siguiente tabla, esencialmente según se describe en la Preparación 89 y en el Ejemplo 11, usando el apropiado bromuro de fenilo y el apropiado dioxaborolano de vinilo.

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
12	( <i>E</i> )- <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b</i> , <i>e</i> ]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-acetidín-3-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 452,2 [M + H] <sup>+</sup>
13	( <i>E</i> )- <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b</i> , <i>e</i> ]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-acetidín-3-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 470,2 [M + H] <sup>+</sup>

### Preparación 90

[4-((*E*)-3,7-Difluoro-6*H*-dibenzo[*b*,*e*]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-((7*S*, 8*aS*)-hexahidro-pirroló[2,1-*c*][1,4]oxacín-7-il)-amina



5

Se desgasificó tres veces una mezcla de (4-bromo-2-nitro-fenil)-((7*S*, 8*aS*)-hexahidro-pirroló[2,1-*c*][1,4]oxacín-7-il)-amina (0,011 mol, 4,0 g), (*E*)-3,7-difluoro-11-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetilén)-6,11-dihidro-dibenzo[*b*,*e*]oxepina (0,012 mol, 4,76 g), trifenílfosfina (0,0031 mol, 0,8 g) y metóxido sódico (0,03 mol, 1,6 g) en tetrahidrofurano/metanol (3:1) (120 ml) con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (1,0 mmol, 240 mg) a la mezcla de reacción y se desgasificó de nuevo tres veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,0 g, en bruto).

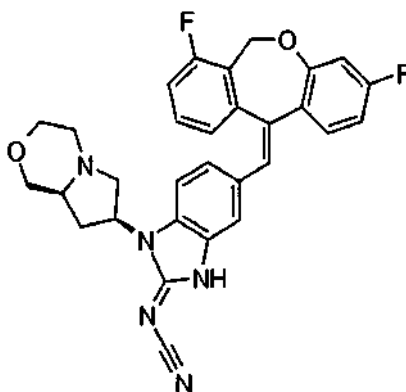
10

### Ejemplo 14

(*E*)-*N*-(5-((*E*)-3,7-Difluoro-6*H*-dibenzo[*b*,*e*]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7*S*, 8*aS*)-hexahidro-pirroló[2,1-*c*][1,4]oxacín-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida

15





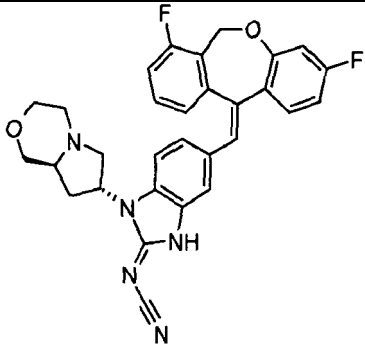
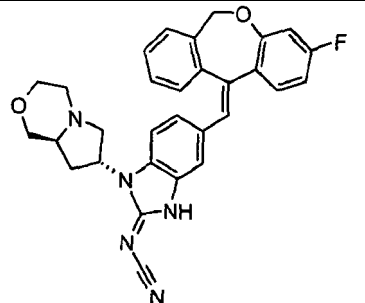
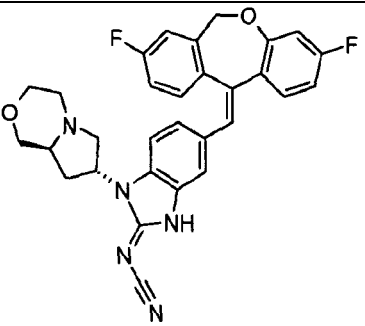
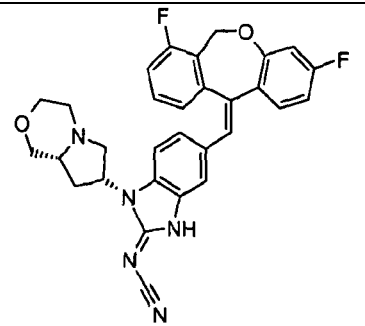
5 Se disolvió [4-((*E*)-3,7-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenil]-((7*S*, 8*aS*)-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4]oxacin-7-il)-amina (0,009 mol, 5,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió trietilamina (0,009 mol, 0,9 g) y platino sobre carbono al 10% (1,0 g) y se hidrogenó en un agitador de Parr a 50 psi (H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el catalizador a través de un tapón de tierra de diatomeas, se añadió piridina (40 ml) y N-cianocarbonimidato de difenilo (0,009 mol, 2,35 g) al filtrado. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se calentó a 60 - 70°C durante 8 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano y se lavó con agua y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó en una columna de gel de sílice usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,9 g, 36%). CL-EM m/z 526,4 [M + H]<sup>+</sup>.

10 Se prepararon los siguientes ejemplos, de la siguiente tabla, esencialmente según se describe en la Preparación 90 y en el Ejemplo 14, usando el apropiado bromuro de fenilo y el apropiado dioxaborolano de vinilo y calentando aproximadamente a 70°C durante entre 4 y 16 h.

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
15	( <i>E</i> )-N-(5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>S</i> , 8 <i>aS</i> )-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 508,3 [M + H] <sup>+</sup>
16	( <i>E</i> )-N-(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>S</i> , 8 <i>aS</i> )-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 526,3 [M + H] <sup>+</sup>

15

(continuación)

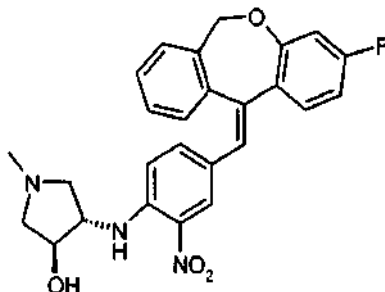
Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
17	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>R</i> , 8 <i>aS</i> )-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 526,3 [M + H] <sup>+</sup>
18	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>R</i> , 8 <i>aS</i> )-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 508,3 [M + H] <sup>+</sup>
19	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>R</i> , 8 <i>aS</i> )-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 526,2 [M + H] <sup>+</sup>
20	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i> )-hexahidro-pirrol[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 526,4 [M + H] <sup>+</sup>

(continuación)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
21	(E)-N-(5-((E)-3,8-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7R, 8aR)-hexahidro-pirroló[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 526,4 [M + H] <sup>+</sup>
22	(E)-N-(5-((E)-3-Fluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7R, 8aR)-hexahidro-pirroló[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 508,2 [M + H] <sup>+</sup>
23	(E)-N-(5-((E)-3,7-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7S, 8aR)-hexahidro-pirroló[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 526,4 [M + H] <sup>+</sup> .
24	(E)-N-(5-((E)-3,8-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7S, 8aR)-hexahidro-pirroló[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 526,4 [M + H] <sup>+</sup>
25	(E)-N-(5-((E)-3-Fluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7S, 8aR)-hexahidro-pirroló[2,1-c][1,4] oxacin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM m/z 508,3 [M + H] <sup>+</sup>

**Preparación 91**

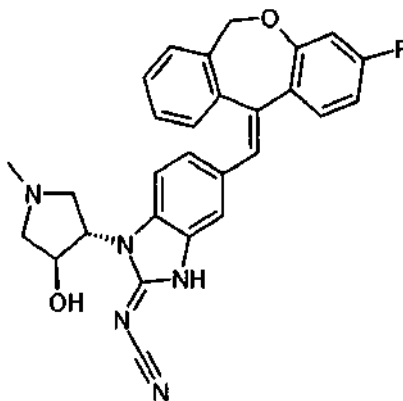
(3S, 4S)-4-(4-((E)-(3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-2-nitrofenilamino)-1-metilpirrolidin-3-ol



5 Se combinaron (3S, 4S)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-1-metilpirrolidin-3-ol (17,6 mmol, 5,55 g), (E)-2-((3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16,0 mmol, 5,62 g), trifenilfosfina (2,87 mmol, 0,75 g) y  $K_2CO_3$  (44,7 mmol, 6,18 g) en 110 ml de dioxano:agua (3:1). Se desgasificó la mezcla burbujeando con nitrógeno durante cinco min, se añadió acetato de paladio (II) (0,48 mmol, 322 mg), y se calentó a 82°C bajo nitrógeno durante 3,5 h. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y diclorometano y después se pasó a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se eliminó el disolvente *in vacuo*. Se disolvió en  $C_2Cl_2/MeOH$  4:1 y se pasó a través de un tapón de sílice usando el mismo disolvente. Se concentró el filtrado y se trituró con metanol. Se recogió el sólido resultante mediante filtración para obtener el compuesto del título como un sólido rojo (4,12 g, 56%): RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,23 (dd,  $J = 9,9, 5,6$  Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 - 2,26 (m, 1H), 2,70 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 3,36 (dd,  $J = 9,8, 7,1$  Hz, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 4,01 (br s, 1H), 5,00 - 4,80 (m, 1H), 5,70 - 5,50 (m, 1H), 6,52 (dd,  $J = 10,3, 2,6$  Hz, 1H), 6,68 - 6,64 (m, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 2H), 7,01 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,35 (dt,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,7, 6,6$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H).

**Ejemplo 26**

20 (E)-N-(5-((E)-(3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3S, 4S)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iliden)cianamida



25 A una disolución de (3S, 4S)-4-(4-((E)-(3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-2-nitrofenilamino)-1-metilpirrolidin-3-ol (3,10 mmol, 1,43 g) en isopropanol (85 ml) y trietilamina (9,3 mmol, 1,30 ml) se añadió Pt/C al 5% (420 mg) y se hidrogenó a 50 psi durante 1,5 h. Se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y se lavó con isopropanol (50 ml). Se añadió cianocarbonimidato de difenilo (3,1 mmol, 0,74 g) y se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente, después se calentó a reflujo durante 3 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente del 0% al 20% de metanol en cloruro de metileno para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (955 mg, 57%).  $[\alpha]_D^{23} +13,8$  (c 0,17,  $C_3OH$ ); ESI EM  $m/z$  482  $[M + H]^+$ .

30 Se prepararon los siguientes ejemplos siguiendo los procedimientos según se describen esencialmente para la Preparación 91 y el Ejemplo 26, usando el apropiado bromuro de fenilo y el apropiado dioxaborolano de vinilo y calentando aproximadamente a entre 80 y 85°C durante entre 3 y 16 h. Se usó platino sobre carbono o paladio

sobre carbono al 5% ó 10% para la reducción durante aproximadamente 1 - 4 h.

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
27	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-(3,7-difluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iliden)cianamida		APCI EM <i>m/z</i> 500 [M + H] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> +12,8 (c 0,50, C <sub>3</sub> OH)
28	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-(3,8-difluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iliden)cianamida		APCI EM <i>m/z</i> 500 [M + H] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> +12,6 (c 0,50, C <sub>3</sub> OH)
29	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-(3,7-difluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iliden)cianamida		ESI EM <i>m/z</i> 500 [M+H] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> -16,2° (c 0,24, C <sub>3</sub> OH)
30*	<i>(E)</i> -N-(3-(( <i>E</i> )-(3,8-difluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iliden)cianamida		APCI EM <i>m/z</i> 500 [M + H] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> -43,6° (c 0,50, C <sub>3</sub> OH),

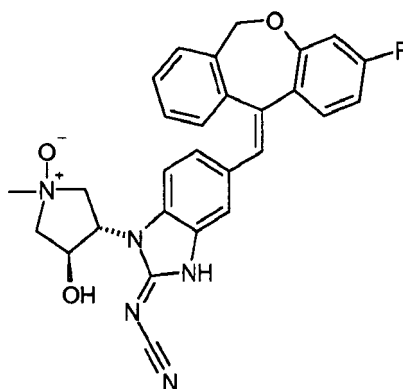
(continuación)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
31	( <i>E</i> )- <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-(3,7-difluorodibenzo[ <i>b,e</i> ]oxepin-11(6 <i>H</i> )-iliden)metil)-1-((3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-iliden)cianamida		ESI MS <i>m/z</i> 500 [M+ H] <sup>+</sup> . [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> +61.0 (c 0.24, C <sub>3</sub> OH).

\* Se usó acetato potásico en la reacción de acoplamiento de Suzuki.

**Ejemplo 32**

(*E*)-*N*-(5-((*E*)-3-Fluoro-6*H*-dibenzo[*b,e*]oxepin-11-iliden)metil)-1-((3*S*, 4*S*)-4-hidroxi-1-metil-1-oxipirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzimidazol-2-iliden)-cianamida



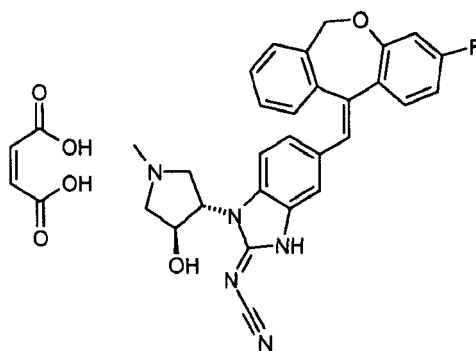
5

A una disolución de (*E*)-*N*-(5-((*E*)-(3-fluorodibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-iliden)metil)-1-((3*S*, 4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-iliden) cianamida (0,27 mmol, 130 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,43 mmol, 93 mg) y se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se cargó la disolución sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con metanol del 0 al 20% en diclorometano para obtener el compuesto del título (135 mg, 100%). CL-EM *m/z* 498,2 [M + H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 33**

(*E*)-*N*-(5-((*E*)-(3-fluorodibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-iliden)metil)-1-((3*S*, 4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-iliden)cianamida, maleato



15 Se calentó (*E*)-*N*-(5-((*E*)-(3-fluorodibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-iliden)metil)-1-((3*S*, 4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-iliden) cianamida (7,10 mmol, 3,42 g) en acetonitrilo (60 ml) a 50°C durante 30 min y se

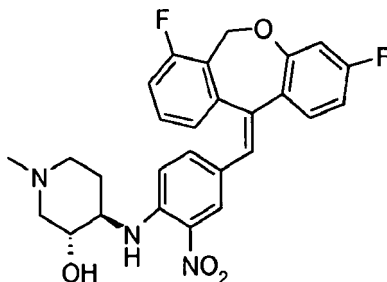
añadió ácido (*Z*)-2-butenodioico (7,10 mmol, 837 mg) de una vez. Después de unos pocos minutos, la suspensión se volvió homogénea y después comenzó la formación de precipitado. Se enfrió la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (50 ml), y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 2 h para obtener el compuesto del título (4,1 g, 97 %). CL-EM *m/z* 488,2 [M + H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,80 (s, 3H), 3,77 - 3,72 (m, 8H), 4,66 - 4,63 (m, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 5,72 - 5,67 (m, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 2,6, 10,5 Hz, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H).

#### Procedimiento alternativo:

Se disolvió (*E*)-*N*-(5-((*E*)-(3-fluorodibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-iliden)metil)-1-((3*S*, 4*S*)-4-hidroxi-1-metilpiperidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-iliden) cianamida (145 mg) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 50°C para dar una disolución turbia. Se disolvió ácido 2-butenodioico (35 mg) en TF (300 μl) y se añadió lentamente al acetonitrilo para proporcionar una disolución clara. Se enfrió la disolución hasta la temperatura ambiente agitando para dar un precipitado. Se continuó agitando la disolución hasta el día siguiente. Se filtraron rápidamente los sólidos resultantes y se secaron a vacío durante 2 h a 40°C. El acetonitrilo no residual se observó en el subsiguiente termograma del TGA (Análisis Termogravimétrico), y el material se secó adicionalmente hasta el día siguiente.

#### Preparación 92

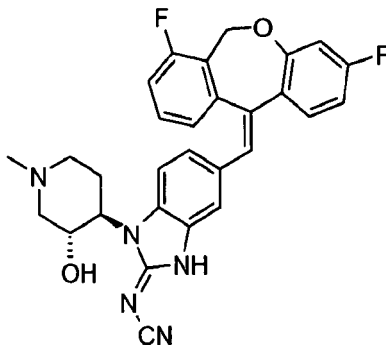
(3*R*, 4*R*)-4-[4-((*E*)-3,7-Difluoro-6*H*-dibenzo[*b,e*]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenilamino]-1-metil-piperidin-3-ol



Se desgasificó tres veces una mezcla de (3*R*, 4*R*)-4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-1-metil-piperidin-3-ol (0,009 mol, 3,0 g), (*E*)-3,8-difluoro-11-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-6,11-dihidro-dibenzo[*b,c*] oxepina (0,01 mol, 3,7 g, 1,1 equiv.), trifetilfosfina (0,002 mol, 0,61 g) y metóxido sódico (0,02 mol, 1,2 g) en tetrahidrofurano/metanol (3:1) (150 ml) con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (0,8 mmol, 183 mg) a la mezcla de reacción y se desgasificó de nuevo tres veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,6 g, en bruto).

#### Ejemplo 34

(*E*)-*N*-(5-((*E*)-3,7-Difluoro-6*H*-dibenzo[*b,e*]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3*R*, 4*R*)-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidrobencimidazol-2-iliden)-cianamida

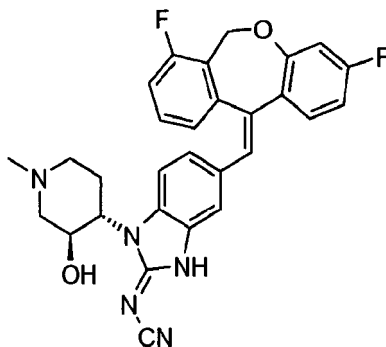


Se disolvió (3*R*, 4*R*)-4-[4-((*E*)-3,7-difluoro-6*H*-dibenzo[*b,e*]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenilamino]-1-metil-piperidin-3-ol (0,009 mol, 4,48 g) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió trietilamina (0,018 mol, 1,83 g) y platino sobre carbono al 10% (2,2 g) y se hidrogenó en un agitador de Parr a 50 psi (H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró el catalizador a través de un tapón de tierra de diatomeas. Se añadió piridina (100 ml) y *N*-cianocarbonimidato de difenilo (0,009 mol, 2,16 g) al filtrado. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 60 - 70°C durante 8 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua

y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó en una columna de gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,2 g, 26%) como un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,66 - 1,8 (m, 1H), 1,75 - 1,78 (m, 1H), 1,87 - 1,90 (m, 1H), 2,03 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,81 (br s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 5,46 (br s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,82 - 6,87 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 3H), 7,62 (t, 1H), 12,49 (br s, 1H).

### Ejemplo 35

(*E*)-*N*-(5-((*E*)-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3*S*, 4*S*)-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida



Se disolvió 4-[4-((*E*)-3,7-difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-2-nitrofenilamino]-1-metil-piperidin-3-ol (0,012 mol, 5,97 g) en tetrahydrofurano (50 ml). Se añadió trietilamina (0,024 mol, 2,44 g) y platino sobre carbono al 10% (2,9 g) y se hidrogenó en un agitador de Parr a 50 psi (H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas. Se añadió piridina (50 ml) y *N*-cianocarbonimato de difenilo (0,012 mol, 2,88 g) al filtrado. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 60 - 70°C durante 8 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,7 g, 27%) como un sólido blanquecino. CL-EM *m/z* 514,4 [M + H]<sup>+</sup>.

Se prepararon los siguientes ejemplos siguiendo los procedimientos según se describen esencialmente para la Preparación 92 y los Ejemplos 34 y 35, usando el apropiado bromuro de fenilo y el apropiado dioxaborolano de vinilo y calentando aproximadamente a entre 80 y 85°C durante entre 3 y 16 h. Se usó platino sobre carbono o paladio sobre carbono al 5% ó 10% para la reducción durante aproximadamente 1 - 4 h.

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
36	( <i>E</i> )- <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM <i>m/z</i> 496,5 [M + H] <sup>+</sup>

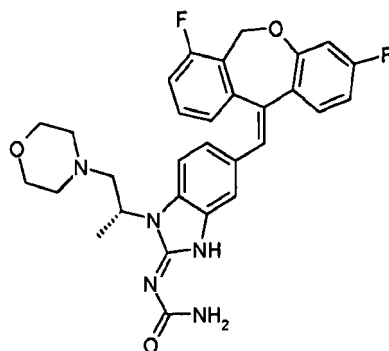


(continuación)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
37	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM <i>m/z</i> 514,5 [M + H] <sup>+</sup>
38	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM <i>m/z</i> 496,5 [M + H] <sup>+</sup>
39	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida		CL-EM <i>m/z</i> 514,5 [M + H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 40**

*(E)*-N-(5-((*E*)-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((*R*)-1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea



5

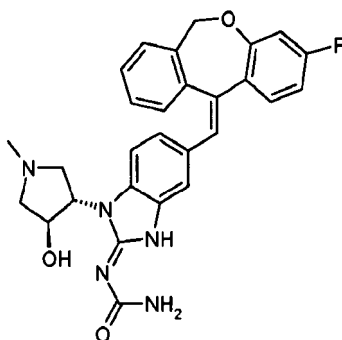
Se preparó una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano diluyendo ácido clorhídrico 12 M (10 ml) con dioxano (20 ml). Se añadió lentamente esta disolución a *(E)*-N-((*R*)-5-((*E*)-3,7-difluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-cianamida (0,005 mol, 3,0 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa de hidróxido potásico 4 N, se extrajo con diclorometano y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la capa

10

orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó en una columna de gel de sílice usando metanol al 1% en diclorometano para obtener el compuesto del título (1,2 g, 38%) como un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) mezcla de los isómeros (*E*, *Z*)-N. Isómero principal: δ 1,44 (d, 3H), 2,23 - 2,26 (m, 2H), 2,32 - 2,33 (m 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,77 - 2,82 (m 1H), 3,29 - 3,46 (m, 5H), 4,77 - 4,82 (m, 1H), 5,35 - 5,44 (br d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,89 (dt, 3H), 7,13 (s 1H), 7,1 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 9,95 (s, 1H). Isómero secundario: δ 1,39 (d, 3H, isómero *E*, *Z*), 2,23 - 2,26 (m, 2H), 2,32 - 2,33 (m 2H), 2,88 - 3,0 (m 1H), 3,29 - 3,46 (m, 5H), 4,80 - 4,99 (m, 1H), 5,35 - 5,44 (br d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,89 (dt, 3H), 7,13 (s 1H), 7,1 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 9,95 (s, 1H).

#### Ejemplo 41

10 (*E*)-N-(5-((*E*)-3-Fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidrobencimidazol-2-iliden)-urea

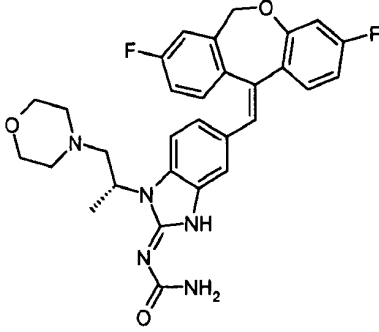
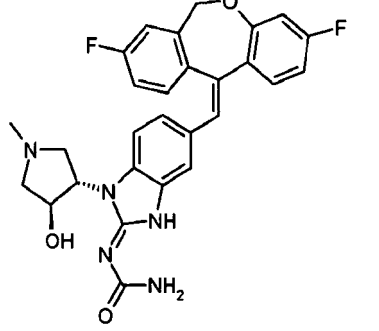
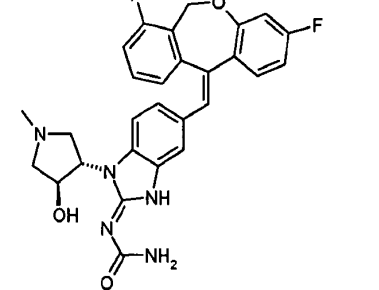
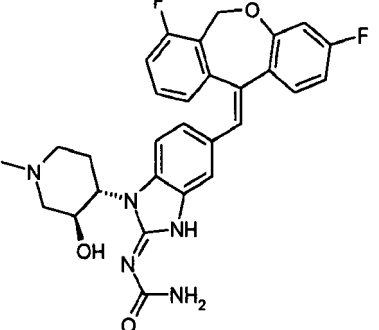


15 A una mezcla de ácido trifluoroacético (30 ml) y agua (6,0 eq. 100 mmol, 1,81 ml) en un baño de hielo se añadió maleato de (*E*)-N-(5-((*E*)-3-fluorodibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)metil)-1-((3*S*, 4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol- 2(3H)-iliden) cianamida (16,73 mmol, 10,00 g). Se dejó calentar la suspensión resultante hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó la disolución con acetato de etilo (250 ml), se enfrió la mezcla en un baño de hielo durante 30 min, y se trató con hidróxido sódico 5 N hasta pH = 11. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol del 2,5 al 5% en acetato de etilo para obtener un sólido blanco. Se secó en un horno de vacío a 40°C hasta el día siguiente para obtener el compuesto del título (6,74 g, 81%). CL-EM *m/z* 500,2 [M + H]<sup>+</sup>.

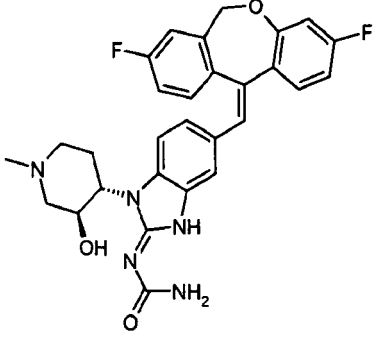
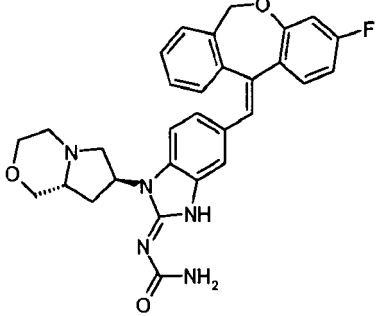
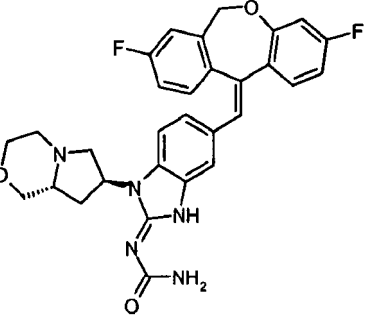
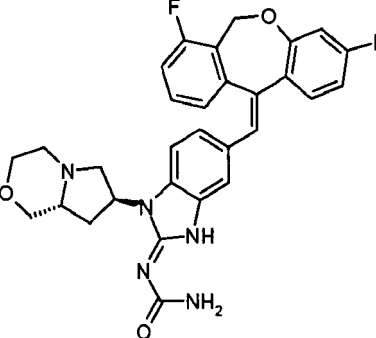
Se prepararon los siguientes ejemplos siguiendo los procedimientos según se describe esencialmente para el Ejemplo 40 ó 41, usando la apropiada cianoguanidina.

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
42	( <i>E</i> )-N-(5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(( <i>R</i> )-1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 528,2 [M + H] <sup>+</sup>

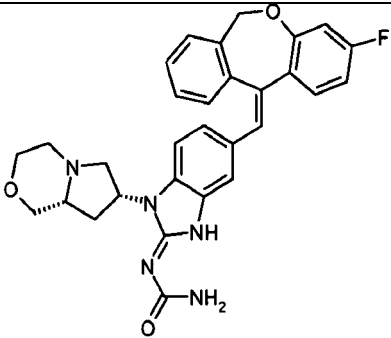
(continuación)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
43	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[ <i>b,e</i> ]oxepin-11-ilidenmetil)-1-(( <i>R</i> )-1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 546,2 [M + H] <sup>+</sup>
44	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[ <i>b,e</i> ]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 518,5 [M + H] <sup>+</sup>
45	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[ <i>b,e</i> ]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 518,6 [M + H] <sup>+</sup>
46	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(5-(( <i>E</i> )-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[ <i>b,e</i> ]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 532,6 [M + H] <sup>+</sup>

(continuación)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
47	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-3-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 532,6 [M + H] <sup>+</sup>
48	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3-Fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>S</i> , 8 <i>aR</i> )-hexahidro-pirroló [2,1-c][1,4]oxazin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 526,6 [M + H] <sup>+</sup>
49	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,8-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>S</i> , 8 <i>aR</i> )-hexahidro-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 544,6 [M + H] <sup>+</sup>
50	<i>(E)</i> -N-(5-(( <i>E</i> )-3,7-Difluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7 <i>S</i> , 8 <i>aR</i> )-hexahidro-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea		CL-EM <i>m/z</i> 544,6 [M + H] <sup>+</sup>

(continuación)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
51	<p>(E)-N-(5-((E)-3-Fluoro-6H-dibenzo [b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((7R,8aR)-hexahidro-pirroló [2,1-c][1,4]oxazin-7-il)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea</p>		CL-EM $m/z$ 526,6 [M + H] <sup>+</sup>

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que es (*E*)-N-(5-((*E*)-3-fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((*R*)-1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la Reivindicación 1 que es la sal de clorhidrato, maleato o mesilato.
- 5 3. Un compuesto o sal según la Reivindicación 1 ó 2 para su uso en terapia.
4. Un compuesto o sal según la Reivindicación 1 ó 2 para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía diabética, nefropatía crónica, hipertensión, hipocalemia, arritmia miocárdica, síndrome de Bartter, hiperaldosteronismo primario o secundario o síndrome de Conn.
- 10 5. Un compuesto o sal según la Reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, nefropatía diabética o nefropatía crónica.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal según la Reivindicación 1 ó 2 en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 7. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 6 que comprende un compuesto que es (*E*)-N-(5-((*E*)-3-fluoro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilidenmetil)-1-((*R*)-1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-iliden)-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.