

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 400**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2006 E 06802859 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1924561**

54 Título: **6-arilalquilamino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas como agonistas del receptor 5-HT2C**

30 Prioridad:

01.09.2005 EP 05380191
28.10.2005 US 731081 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2013

73 Titular/es:

ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center Indianapolis
INDIANAPOLIS, INDIANA 46285, US

72 Inventor/es:

BRINER, KARIN;
ADEVA BARTOLOME, MARTA;
CASES-THOMAS, MANUEL JAVIER;
GALKA, CHRISTOPHER, STANLEY;
MARCOS LLORENTE, ALICIA;
MARTINEZ-GRAU, MARIA ANGELES;
MAZANETZ, MICHAEL, PHILIP;
O'TOOLE, JOHN, CUNNINGHAM;
RATHMELL, RICHARD, EDMUND;
REINHARD, MATTHEW, ROBERT;
SAPMAZ, SELMA y
WILLIAMS, ANDREW, CAERWYN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 400 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

6-arilalquilamino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas como agonistas del receptor 5-HT_{2C}

El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) tiene una rica farmacología que surge de una población heterogénea de al menos siete tipos de receptores. La serotonina de tipo 5-HT₂ se subdivide adicionalmente en al menos tres subtipos, designados 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C}. Se ha aislado y caracterizado el receptor 5-HT_{2C} (Julius, y col., Patente de los Estados Unidos N° 4.985.352), y se ha notificado que ratones transgénicos que carecen del receptor 5-HT_{2C} presentan convulsiones y un trastorno de la alimentación que da como resultado un consumo creciente de alimento (Julius y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.698.766). Se ha vinculado también el receptor 5-HT_{2C} con diversos trastornos neurológicos diferentes que incluyen obesidad (Vickers y col., Psychopharmacology, 167: 274-280 (2003)), hiperfagia (Tecott y col., Nature, 374: 542-546 (1995)), trastorno obsesivo compulsivo (Martin y col., Pharmacol. Biochem. Behav., 71: 615 (2002); Chou-Green y col., Physiology & Behavior, 78: 641-649 (2003)), depresión (Leysen, Kelder, Trends in Drug Research II, 29: 49-61 (1998)), ansiedad (Curr. Opin. Invest. Drugs 2(4), p. 317 (1993)), toxicomanía, trastorno del sueño (Frank y col., Neuropsychopharmacology 27: 869-873 (2002)), sofocos (documento EP 1213017 A2), epilepsia (Upton y col., Eur. J. Pharmacol., 359: 33 (1998); Fitzgerald, Ennis, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 37: 21-30 (2002)), e hipogonadismo (Curr. Opin. Invest. Drugs 2(4), p. 317 (1993)).

Se han dado a conocer algunos compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como agentes terapéuticos útiles como por ejemplo:

El documento US 4.265.890 describe algunos compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como antagonistas de receptores dopaminérgicos para uso, *entre otros*, como antipsicóticos y antieméticos.

El documento EP 0 285 287 describe algunos compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina para uso, *entre otros*, como agentes para tratar trastornos de la motilidad intestinal.

Los documentos WO 05/042491 y WO 05/082859 describen algunos compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina sustituidos útiles para el tratamiento de los trastornos asociados con el receptor 5-HT_{2C}.

Los documentos WO 93/03015 y WO 93/04686 describen algunos compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos para uso como agentes para tratar, *entre otros*, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, en las que son deseables cambios en la resistencia vascular.

El documento WO 02/074746 A1 describe algunos compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como agonistas de 5-HT_{2C} para el tratamiento, *entre otros*, del hipogonadismo, obesidad, hiperfagia, ansiedad, depresión, trastorno del sueño.

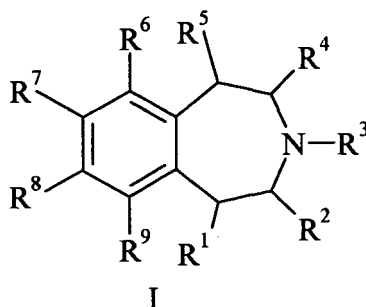
El documento WO 03/006466 A1 describe algunos compuestos tricíclicos sustituidos de hexahidroazepinoindol e indolina como ligandos de 5-HT y, en consecuencia, su utilidad para tratar enfermedades en las que se desea la modulación de la actividad de 5-HT.

El documento WO 05/019180 describe la 6-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un agonista potente y selectivo de 5-HT_{2C} para el tratamiento de la obesidad, ansiedad, depresión, y el trastorno obsesivo compulsivo.

Los agonistas del receptor 5-HT_{2C} de elevada afinidad podrían proporcionar agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos asociados con el receptor 5-HT_{2C} anteriormente mencionados que incluyen obesidad, hiperfagia, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, ansiedad, toxicomanía, trastorno del sueño, sofocos, e hipogonadismo. Los antagonistas del receptor 5-HT_{2C} de elevada afinidad que son también selectivos para el receptor 5-HT_{2C} podrían proporcionar dicho beneficio terapéutico sin los acontecimientos adversos indeseables asociados con las terapias actuales. En la consecución de la selectividad para el receptor 5-HT_{2C}, particularmente frente a los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, se ha demostrado lo difícil que es diseñar agonistas de 5-HT_{2C}. Los agonistas del receptor 5-HT_{2A} han sido asociados con acontecimientos adversos alucinógenos problemáticos. (Nelson y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm., 359: 1-6 (1999)). Los agonistas del receptor 5-HT_{2B} se han asociado con acontecimientos adversos relacionados con problemas cardiovasculares, tales como valvulopatía. (V. Setola y col., Mol. Pharmacology, 63: 1223-1229 (2003), y las referencias citadas en el anterior).

Las referencias anteriores a los compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como potenciales agentes terapéuticos han enumerado predominantemente sus usos como moduladores alfa adrenérgicos y/o dopaminérgicos. Los moduladores adrenérgicos se asocian a menudo con el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (Frishman, Kotob, Journal of Clinical Pharmacology, 39: 7-16 (1999)). Los receptores dopaminérgicos son dianas primarias en el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson (Seeman, Van Tol, Trends in Pharmacological Sciences, 15: 264-270 (1994)). Los expertos en la técnica apreciarán que la selectividad frente a estos y otros receptores fisiológicamente importantes serán también características generalmente preferidas para los agentes terapéuticos para el tratamiento específico de los trastornos asociados con el receptor 5-HT_{2C} tal como se ha descrito anteriormente.

La presente invención proporciona compuestos agonistas selectivos de 5-HT_{2C} de Fórmula I:



en la que:

- 5 R¹ es hidrógeno;
 cada uno de R², R³ y R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ es -NR¹⁰R¹¹;
 R⁷ es halo;
 R⁸ es hidrógeno;
 10 R⁹ es hidrógeno;
 R¹⁰ es Ph²-metilo o Ar¹-metilo;
 R¹¹ es hidrógeno;
 Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halo independientemente seleccionados, o con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, -SCF₃, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 6 sustituyentes flúor y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 15 Ph² es fenilo sustituido con R¹² y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, -SCF₃, metilo, -CF₃, metoxi y hidroxi;
 20 Ar¹ es 5-R¹³-piridin-2-ilo o 6-R¹³-piridin-3-ilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, metilo, -CF₃, hidroxi y metoxi;
 R¹² es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 25 a) Het¹-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 b) Het²-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 c) Het³-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 d) Ar²-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 e) alquil (C₁-C₆)-C(R¹⁴)=C(R¹⁴)- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 30 f) (R¹⁴)₂C=C[alquil (C₁-C₆)]- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 g) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(R¹⁴)=C(R¹⁵)- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 35 h) (R¹⁵)CH=C[cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 i) alquil (C₁-C₆)-C=C- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 j) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C=C- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 40 k) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 45 l) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 m) piridil-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅), opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometilto, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4
- 50

- ak) Ar³-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 5 al) Ar³-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 10 am) Het¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₀-C₅), en el que Het¹ está unido a través de cualquier átomo de carbono de Het¹ y en el que el resto alquilo (C₀-C₅) está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- an) Het¹-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅), en el que Het¹ está unido a través de cualquier átomo de carbono de Het¹ y en el que el resto alquilo (C₀-C₅) está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 15 ao) Het²-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- ap) R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-S-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 20 aq) R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- ar) R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-NR¹⁶-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 25 as) alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- at) alquil (C₁-C₆)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 30 au) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 35 av) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- aw) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 40 ax) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 45 ay) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- az) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 50 ba) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- bb) R¹⁷R¹⁸-N-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 55 bc) R¹⁷R¹⁸-N-C(S)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- bd) R¹⁷R¹⁸-N-C(S)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- be) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 60 bf) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 65 bg) Ar³-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1

- a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 5 bh) Het^2 -alquil (C_0-C_3)- SO_2 -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bi) $R^{17}R^{18}N$ -alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- bj) alquil (C_1-C_6)- $C(O)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 10 bk) cicloalquil (C_3-C_7)- $C(O)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bl) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)- $C(O)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 15 bm) Ar -alquil (C_0-C_3)- $C(O)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bn) alquil (C_1-C_6)- $C(S)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 20 bo) cicloalquil (C_3-C_7)- $C(S)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bp) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)- $C(S)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 25 bq) Ar^3 -alquil (C_0-C_3)- $C(S)-N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 30 br) alquil (C_1-C_6)- $O-N=C(CH_3)$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_6) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bs) alquil (C_0-C_3)- $O-N=C[alquil (C_1-C_6)]$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_6) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 35 bt) $HO-N=C[alquil (C_0-C_1)$ -cicloalquil (C_3-C_7)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 2 sustituyentes flúor;
- 40 bu) $CH_3-O-N=C[alquil (C_0-C_1)$ -cicloalquil (C_3-C_7)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 2 sustituyentes flúor;

R^{13} es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 45 a) Het^2 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- b) Het^3 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- c) Ar^2 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- d) alquil (C_1-C_6)- $C(R^{14})=C(R^{14})$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 50 e) $(R^{14})_2C=C[alquil (C_1-C_6)]$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- f) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- $C(R^{14})=C(R^{15})$ - opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 55 g) $(R^{15})CH=C[cicloalquil (C_3-C_7)$ -alquil (C_0-C_3)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- h) alquil (C_1-C_6)- $C=C$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- i) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_1)- $C=C$ - opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 2 sustituyentes flúor;
- 60 j) alquil (C_1-C_6)- O -alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- k) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- O -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e

independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

l) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)-O-alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

m) Ar^3 -alquil (C_0-C_3)-O-alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

n) Het^2 -alquil (C_0-C_3)-O-alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

o) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquil (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

p) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

q) piridil-alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), $-CF_3$, $-O-CF_3$, nitro, ciano y trifluorometiltio, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

r) alquil (C_1-C_6)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_6) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

s) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-O- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

t) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-O- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

u) piridil-alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-O- opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), $-CF_3$, $-O-CF_3$, nitro, ciano y trifluorometiltio, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

v) $R^{17}R^{18}N$ -C(O)-alquil (C_1-C_3)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

w) $R^{17}R^{18}N$ -C(S)-alquil (C_1-C_3)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

y) alquil (C_1-C_6)-S-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;

z) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)-S-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

aa) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)-S-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ab) Ar^3 -alquil (C_0-C_3)-S-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ac) alquil (C_1-C_6)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_6) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ad) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-S- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ae) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-S- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

- af) piridil-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometilitio, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- ag) R¹⁷R¹⁸N-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- ah) R¹⁷R¹⁸N-C(S)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- ai) alquil (C₁-C₆)-SO₂-alquil (C₀-C₅)- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- aj) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- ak) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- al) Ar³-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- am) Het²-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- an) R¹⁷R¹⁸N-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- ao) R¹⁷R¹⁸N-C(S)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- ap) R¹⁷R¹⁸N-alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- aq) alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- ar) cicloalquil (C₃-C₇)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- as) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- at) Ar³-alquil (C₀-C₃)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- au) alquil (C₁-C₆)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- av) cicloalquil (C₃-C₇)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- aw) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- ax) Ar³-alquil (C₀-C₃)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- R¹⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes flúor;
- R¹⁵ es hidrógeno o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor; R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes flúor;
- R¹⁷ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor, Ph¹-alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor, o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁷ y R¹⁸ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman Het¹, imidazolidin-2-onilo, imidazolidin-2,4-dionilo, o tetrahidropirimidin-2-onilo

opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes metilo;

R¹⁹ es alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes flúor;

Ar² es un sustituyente heterociclo aromático seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo y 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, en el que el heterociclo está sustituido con R¹⁵R¹⁷N-, en el que R¹⁵ es hidrógeno y R¹⁷ es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₃);

Ar³ es un sustituyente heterociclo aromático seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y piridilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometilitio;

Het¹ es un sustituyente heterociclo saturado que contiene nitrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo y homotiomorfolinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆) o con 2 sustituyentes metilo;

Het² es un sustituyente heterociclo saturado que contiene oxígeno seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆) o con 2 sustituyentes metilo;

Het³ es un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, oxazolidin-2-onilo, pirrolin-2-onilo y dihidropiridin-2-onilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

o un compuesto de Fórmula I seleccionado entre 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

o 7-cloro-6-[6-[(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que R¹² no sea HON=C(CH₃)- o Het¹(C₀)alquilo.

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el aumento de la activación del receptor 5-HT_{2C} en mamíferos.

La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la obesidad en mamíferos

La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento en el tratamiento del trastorno obsesivo/compulsivo en mamíferos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de la depresión en mamíferos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de la ansiedad en mamíferos.

En las realizaciones preferidas de lo anterior, el mamífero es un ser humano.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el aumento selectivo de la activación del receptor 5-HT_{2C} y/o para uso en el tratamiento de una variedad de trastornos asociados con una disminución de la activación de los receptores 5-HT_{2C}. Las realizaciones preferidas de este aspecto de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de la obesidad, hiperfagia, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, ansiedad, toxicomanía, trastorno del sueño, sofocos, y/o hipogonadismo. Las realizaciones particularmente preferidas de este aspecto de la presente invención incluyen el tratamiento de la obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, y/o ansiedad.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para la activación de los receptores 5-HT_{2C} en un mamífero. En las realizaciones preferidas de este aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, hiperfagia, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, ansiedad, toxicomanía, trastorno del sueño, sofocos, y/o hipogonadismo. Las realizaciones particularmente preferidas de este aspecto de la presente invención incluyen el uso de uno o más compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, y/o ansiedad.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la obesidad o para el tratamiento del trastorno obsesivo/compulsivo, o para el tratamiento de la depresión, o para el tratamiento de la ansiedad, cada una de las cuales comprende un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 En aquellos casos en los que los trastornos que se pueden tratar por agonistas de 5-HT_{2C} se conocen mediante clasificaciones establecidas y aceptadas, sus clasificaciones se pueden encontrar en diversas fuentes. Por ejemplo, actualmente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) proporciona una herramienta diagnóstica para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. Igualmente, la Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10 Décima Revisión (ICD-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, que incluyen los que se describen en el DSM-IV y la ICD-10, y esos sistemas de terminología y clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

- 15 Los términos químicos generales usados a lo largo de todo el presente documento tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar. El término "n-alquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado. A modo de ilustración, pero sin limitación, el término "alquilo (C₁-C₂)" se refiere a metilo y etilo. El término "(C₁-C₃) n-alquilo" se refiere a metilo, etilo y propilo. El término "alquilo (C₁-C₃)" se refiere a metilo, etilo, propilo e isopropilo. El término "alquilo (C₁-C₅)" se refiere a todos los grupos alquilo ramificados y sin ramificar que tienen de uno a cinco átomos de carbono. El término "alquilo (C₁-C₆)" se 20 refiere a todos los grupos alquilo ramificados y sin ramificar que tienen de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo (C₃-C₆)" se refiere a todos los grupos alquilo ramificados y sin ramificar que tienen de tres a seis átomos de carbono. El término "alquilo (C₂-C₆)" se refiere a todos los grupos alquilo ramificados y sin ramificar que tienen de dos a seis átomos de carbono.

- 25 Puede usarse alquilo (C_x-C_y) junto con otros sustituyentes para indicar un enlazador hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado para el sustituyente, en el que x e y indican el intervalo de átomos de carbono permitido en el resto enlazador. A modo de ilustración, pero sin limitación, -alquilo (C₀-C₁) se refiere a un enlace sencillo o un resto enlazador metileno; -alquilo (C₀-C₂) se refiere a un enlace sencillo, metileno, metil-metileno, o un resto enlazador etileno; -alquilo (C₀-C₃) incluye adicionalmente trimetileno, alfa- o beta-metil etileno, o etil metileno; -alquilo (C₀-C₅) se refiere a un enlace o un enlazador hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 5 30 átomos de carbono. -alquilo (C₀-C₂), -alquilo (C₁-C₃), -alquilo (C₁-C₅) y -alquilo (C₁-C₆) se refieren a enlazadores alquilenos ramificados o no ramificados que tienen de 1 a 2, 3, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente.

- El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. A modo de ilustración, pero sin limitación, el término "alquenileno (C₂-C₆)" se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o más dobles enlaces carbono-carbono. Alilo se refiere a un resto propil-2-en-1-ilo (CH₂=CH-CH₂-). 35

- El término "cicloalquilo (C₃-C₇)" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cicloalquilalquilo se refiere a un resto cicloalquilo unido a través de un enlazador alquilenos ramificado o no ramificado, como por ejemplo, pero sin limitación, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, y similares. Cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C_{1, 2 ó 3}), se refiere a un resto cicloalquilo 40 unido a través de un enlace sencillo (es decir alquil C₀-) o un enlazador alquilenos que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, respectivamente. Cada grupo alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona en el presente documento.

Las expresiones "alcoxi", "feniloxi", "sulfoniloxi" y "carboniloxi" se refieren a un grupo alquilo, un grupo fenilo, un grupo sulfonilo, o un grupo carbonilo, respectivamente, que está unido a través de un átomo de oxígeno.

- 45 Las expresiones "alquiltio", "trifluorometiltio", "cicloalquiltio" ("ciclohexiltio"), "feniltio" y "furaniltio" se refieren a un grupo alquilo, un grupo trifluorometilo, un grupo cicloalquilo (ciclohexilo), un grupo fenilo, o un grupo furanilo, respectivamente, que está unido a través de un átomo de azufre.

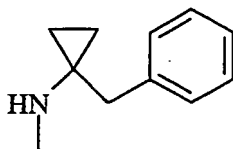
Las expresiones "alquilcarbonilo", "alcoxycarbonilo", "fenilcarbonilo" y "feniloxycarbonilo", se refieren a un grupo alquilo, alcoxi, fenilo o feniloxi unido a través de un resto carbonilo.

- 50 Las expresiones "alquilsulfonilo" (t-butilsulfonilo), "cicloalquil (C₃-C₇)sulfonilo", "fenilsulfonilo", "Ph¹-alquil (C₀-C₃)sulfonilo", y "Ar²-alquil (C₀-C₃)sulfonilo", se refieren a un grupo alquilo (t-butilo), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, Ph¹-alquilo (C₀-C₃) o Ar²-alquilo (C₀-C₃) unido a través de un resto sulfonilo (-SO₂-).

- El término "N-unido" significa que el resto de referencia está unido a través de su átomo de nitrógeno, a modo de 55 ilustración, pero sin limitación, -N-unido Het¹ significa el resto Het¹ está unido a través de un átomo de nitrógeno en el anillo del resto Het¹.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo. Los grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo. Los grupos halo más preferidos son flúor y cloro.

Las expresiones "germ-", "germinal" o "germinar" se refiere a dos sustituyentes idénticos unidos a un átomo de carbono común, como por ejemplo, pero sin limitación, germ-metilo, que se refiere a dos grupos metilo unidos a un átomo de carbono común, como por ejemplo en un grupo 3,3-dimetiltetrahydrobenzofuranilo. Para los propósitos de esta solicitud, germ-etano se refiere a un sustituyente etileno en el que ambos carbonos están unidos al mismo átomo de carbono del grupo sustituido para formar un resto ciclopropilo, como por ejemplo, pero sin limitación, el sustituyente etano en el grupo 2-fenil-(1,1-etano)etilamino que se muestra a continuación:



La expresión "grupo protector amino", como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a un sustituyente empleado comúnmente para bloquear o proteger la funcionalidad amino mientras que reacciona con otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores amino incluyen el grupo formilo, el grupo tritilo, el grupo acetilo, el grupo tricloroacetilo, el grupo trifluoroacetilo, los grupos cloroacetilo, bromoacetilo y yodoacetilo, los grupos de bloqueo de tipo carbamoilo, tales como benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), t-butoxicarbonilo (t-BOC), y grupos protectores amino similares. La especie del grupo protector amino empleado no es importante mientras que el grupo amino derivado sea estable a las condiciones de las reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula y pueda eliminarse en el punto apropiado sin alterar el resto de la molécula. La selección y el uso (adicción y eliminación posterior) de los grupos protectores amino se conoce bien por el experto en la técnica. Ejemplos adicionales de grupos denominados con los términos anteriores se describen por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1999, capítulo 7, en lo sucesivo en el presente documento denominado "*Greene*".

Las expresiones "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" cuando se usan en el presente documento como un adjetivo, significan sustancialmente no tóxicas y sustancialmente no perjudiciales para el receptor.

Por "composición farmacéutica" se refiere adicionalmente a que el vehículo, disolvente, excipientes y/o sal deben ser compatibles con el ingrediente activo de la composición (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I). Se entenderá por los expertos en la técnica que las expresiones "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son generalmente intercambiables, y se usan así para los fines de esta solicitud.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es capaz de activar los receptores 5-HT_{2C} y/o provocar un efecto farmacológico determinado.

La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en curso que solubilice lo suficiente los reactivos para proporcionar un medio en el que realizar la reacción deseada.

Se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Así, todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Cuando se identifican estereoquímicas específicas en esta solicitud, la denominaciones Cahn-Prelog-Ingold de (R) y (S) y la denominación cis y trans de la estereoquímica relativa se usan para referirse a isómeros específicos y la estereoquímica relativa. Las rotaciones ópticas conocidas se designan por (+) y (-) para dextrorrotatorio y levorrotatorio, respectivamente. Cuando un compuesto quiral se resuelve en sus isómeros, pero no se determinan las configuraciones absolutas ni las rotaciones ópticas, los isómeros se denominan arbitrariamente como isómero 1, isómero 2, etc. Aunque se contemplan todos los enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos, en la presente invención, las realizaciones preferidas son enantiómeros individuales y diastereómeros individuales.

Se apreciará generalmente por los expertos en la técnica, que los compuestos que tienen como objeto su uso en composiciones farmacéuticas se convierten habitualmente, aunque no necesariamente, en una forma salina con el fin de optimizar dichas características, como las propiedades de manejo, estabilidad, farmacocinética y/o biodisponibilidad, etc. Los procedimientos para convertir un compuesto en una forma salina determinada se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977)). Ya que compuestos de la presente invención son aminoras y, por lo tanto, básicas en la naturaleza, se hacen reaccionar fácilmente con una gran diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con los mismos. Dichas sales son también realizaciones de esta invención.

Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. También pueden usarse sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanico fenil sustituido, ácidos hidroxialcanoicos y hidroxialcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen por lo tanto cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato,

metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butina-1,4-dicarboxilato, hexina-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinnamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hippurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato (mesilato), naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato, y similares.

Se conoce bien que dichos compuestos pueden formar sales en diversas proporciones molares con el ácido para proporcionar, por ejemplo, el hemi-ácido, mono-ácido, sal del di-ácido, etc. Cuando en el procedimiento de formación de sales se añade el ácido en una proporción estequiométrica específica, a menos que se analiza otra cosa para confirmar, se presume, pero no se sabe, que la sal se forma en esa proporción molar. Los términos tales como "(ácido)_x" se entiende que significan que la proporción molar de la sal formada es conocida y no puede presumirse, como por ejemplo, pero sin limitación, (HCl)_x y (ácido metanosulfónico)_x.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen como se indica a continuación:

- "ADPP" significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.
- "AIBN" significa 2,2'-azobisisobutironitrilo.
- "BINAP" significa ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno.
- "Boc" o "t-Boc" significa terc-butoxicarbonilo.
- "Salmuera" significa a una solución acuosa saturada de cloruro sódico.
- "t-Bu" significa terc-butilo.
- "CV" significa valor calorífico de oxígeno.
- "DCE" significa 1,2-dicloroetano.
- "DCM" significa diclorometano (es decir cloruro de metileno, CH₂Cl₂).
- "DIBAL-H" significa hidruro de diisobutilaluminio.
- "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina.
- "DMF" significa N,N-dimetilformamida.
- "DMSO" significa dimetilsulfóxido.
- "DOI" significa ($\pm$)-1-(2,5-dimetoxi-4-[¹²⁵I]-yodofenil)-2-aminopropano.
- "DPPF" significa 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno.
- "EDC" significa clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida.
- "EDTA" significa ácido etilendiaminatetraacético.
- "e.e." significa exceso enantiomérico.
- "EE" significa gasto de energía.
- "EtOAc" significa acetato de etilo.
- "EtOH" significa etanol.
- "CG-EM" significa cromatografía de gases-espectrometría de masas.
- "GDP" significa guanosina difosfato.
- "GTP" significa guanosina trifosfato.
- "GTPy[³⁵S]" significa guanosina trifosfato que tiene el fosfato terminal sustituido con ³⁵S en lugar de un oxígeno.
- "HOBt" significa 1-hidroxibenzotriazol hidrato.
- "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento.
- "ISPA" significa ensayo de proximidad de centelleo de inmuoadsorción.
- "MeOH" significa metanol.
- "EM (IQPA+)" significa espectroscopia de masas usando ionización química a presión atmosférica.
- "EM (EN+)" significa espectroscopia de masas usando ionización por electronebulización.
- "NBS" significa N-bromosuccinimida.
- "NMP" significa 1-metil-2-pirrolidinona.
- "Pd/C" significa paladio sobre carbono activado.
- "psi" significa libras por pulgada cuadrada.
- "RQ" significa cociente respiratorio.
- "cromatografía SCX" significa cromatografía sobre una columna o cartucho SCX.
- "columna SCX" o "cartucho SCX", como se usa en el presente documento, se refiere a una columna de resina de intercambio catiónico fuerte basado en sílice Varian Bond Elute® o un cartucho desechable o equivalente.
- "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos.
- "Tf" en una estructura química significa el resto trifluorometanosulfonilo (-SO₂CF₃).
- "Ts" en una estructura química significa el resto 4-metilbencenosulfonilo.
- "TFA" significa ácido trifluoroacético.
- "THF" significa tetrahidrofurano.

Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas 5-HT_{2C}, se prefieren ciertas clases, como por ejemplo, compuestos que tienen cualquiera de las siguientes selecciones enumeradas de

sustituyentes: Compuestos en los que

- 1) R^7 es halo;
- 2) R^7 es cloro;
- 3) R^7 es flúor;
- 5 10) cada uno de R^{1-5} es hidrógeno;
- 14) R^8 es hidrógeno;
- 15) R^9 es hidrógeno;
- 22) R^{11} es hidrógeno;
- 24) R^{10} es Ph^2 -metil-;
- 10 28) R^{10} es Ar^1 -metil-;
- 32) Ph^2 está sustituido en la posición para;
- 33) Ph^2 está sustituido en la posición para y adicionalmente sustituido en la posición meta con halo, hidroxi, o ciano;
- 34) Ph^2 está sustituido en la posición para y adicionalmente sustituido en la posición meta con flúor o cloro;
- 15 35) Ph^2 está monosustituido;
- 36) Ph^2 está monosustituido en la posición para;
- 37) Ph^2 está sustituido con Het^1 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 38) Ph^2 está sustituido con Het^2 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 20 39) Ph^2 está sustituido con Het^3 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 40) Ph^2 está sustituido con Ar^2 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 25 41) Ph^2 está sustituido con alquil (C_1-C_6)- $C(R^{14})=C(R^{14})$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 42) Ph^2 está sustituido con $(R^{14})_2C=C[alquil (C_1-C_6)]$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 43) Ph^2 está sustituido con cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- $C(R^{14})=C(R^{15})$ -opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 30 44) Ph^2 está sustituido con $(R^{15})CH=C[cicloalquil (C_3-C_7)$ -alquil (C_0-C_3)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 35 45) Ph^2 está sustituido con alquil (C_1-C_6)- $C=C$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 46) Ph^2 está sustituido con cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- $C=C$ - opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 40 47) Ph^2 está sustituido con cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- $C(O)$ -alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 48) Ph^2 está sustituido con Ph^1 -alquil (C_0-C_3)- $C(O)$ -alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 45 49) Ph^2 está sustituido con piridil-alquil (C_0-C_3)- $C(O)$ -alquilo (C_1-C_5), opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), $-CF_3$, $-O-CF_3$, nitro, ciano y trifluorometilto, y opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 50 50) Ph^2 está sustituido con alquil (C_1-C_6)- O -alquil (C_1-C_3)- $C(O)$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_6) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C_1-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 51) Ph^2 está sustituido con cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- O -alquil (C_1-C_3)- $C(O)$ - opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 55 52) Ph^2 está sustituido con Ph^1 alquil $-(C-C_3)-O$ -alquil (C_1-C_3)- $C(O)$ - opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 53) Ph^2 está sustituido con alquil (C_1-C_6)- S -alquil (C_1-C_3)- $C(O)$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_6) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C_1-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 60 54) Ph^2 está sustituido con cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- S -alquil (C_1-C_3)- $C(O)$ - opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 65

- 55) Ph² está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquil (C₁-C₃)-C(O)- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 56) Ph² está sustituido con alquil (C₁-C₆)-NR¹⁶-alquil (C₁-C₃)-C(O)- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 57) Ph² está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-NR¹⁶-alquil (C₁-C₃)-C(O)- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 58) Ph² está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-NR¹⁶-alquil (C₁-C₃)-C(O)-opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 59) Ph² está sustituido con alquil (C₁-C₆)-O-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 60) Ph² está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-O-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 61) Ph² está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-O-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 62) Ph² está sustituido con alquil (C₁-C₆)-S-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 63) Ph² está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-S-alquil (C₁-C₃)-SO₂-opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 64) Ph² está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 65) Ph² está sustituido con alquil (C₁-C₆)-NR¹⁶-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 66) Ph² está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-NR¹⁶-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 67) Ph² está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-NR¹⁶-alquil (C₁-C₃)-SO₂- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 68) Ph² está sustituido con R¹⁷R¹⁸-N-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 70) Ph² está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 71) Ph² está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 72) Ph² está sustituido con Ar³-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 73) Ph² está sustituido con Ar³-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 74) Ph² está sustituido con Het¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₀-C₅), en el que Het¹ está unido a través de cualquier átomo de carbono de Het¹ y en el que el resto alquilo (C₀-C₅) está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 75) Ph² está sustituido con Het¹-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅), en el que Het¹ está unido a través de cualquier átomo de carbono de Het¹ y en el que el resto alquilo (C₀-C₅) está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 76) Ph² está sustituido con Het²-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 77) Ph² está sustituido con R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-S-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 78) Ph² está sustituido con R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 79) Ph² está sustituido con R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-NR¹⁶-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 80) Ph² está sustituido con alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₃)

2 sustituyentes flúor;

103) Ar¹ es 5-R¹³-piridin-2-ilo;

104) Ar¹ es 5-R¹³-piridin-2-ilo y R¹³ es Ar³-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

105) Ar¹ es 5-R¹³-piridin-2-ilo y R¹³ es Ar³-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅);

106) Ar¹ es 6-R¹³-piridin-3-ilo;

107) Ar¹ está sustituido con Het²-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

108) Ar¹ está sustituido con Het³-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

109) Ar¹ está sustituido con Ar²-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

110) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-C(R¹⁴)=C(R¹⁴)- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;

111) Ar¹ está sustituido con (R¹⁴)₂C=C[alquil (C₁-C₆)]- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;

112) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(R¹⁴)=C(R¹⁵)-opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

113) Ar¹ está sustituido con (R¹⁵)CH=C[cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)]-opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

114) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-C=C- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;

115) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₁)-C=C- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo con 1 a 2 sustituyentes flúor;

116) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;

117) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

118) Ar¹ está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

119) Ar¹ está sustituido con Ar³-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

120) Ar¹ está sustituido con Het²-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

121) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

122) Ar¹ está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

123) Ar¹ está sustituido con piridil-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometilitio, y opcionalmente sustituido en el alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

124) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

125) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

126) Ar¹ está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

127) Ar¹ está sustituido con piridil-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,

- alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometilitio, y opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 128) Ar¹ está sustituido con R¹⁷R¹⁸N-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 130) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 131) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 132) Ar¹ está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 133) Ar¹ está sustituido con Ar³-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 134) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 135) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 136) Ar¹ está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 137) Ar¹ está sustituido con piridil-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometilitio, y opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 138) Ar¹ está sustituido con R¹⁷R¹⁸N-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 139) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 140) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 141) Ar¹ está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 142) Ar¹ está sustituido con Ar³-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 143) Ar¹ está sustituido con Het²-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 144) Ar¹ está sustituido con R¹⁷R¹⁸-N-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 145) Ar¹ está sustituido con R¹⁷R¹⁸N-alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 146) Ar¹ está sustituido con alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 147) Ar¹ está sustituido con cicloalquil (C₃-C₇)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 148) Ar¹ está sustituido con Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 149) Ar¹ está sustituido con Ar³-alquil (C₀-C₃)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 150) Ar² está sustituido con R¹⁵R¹⁷N-, donde R¹⁵ es hidrógeno y R¹⁷ es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₃);
- 151) Ar² es tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o pirazolilo;
- 152) Het¹ es pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆) o con 2 sustituyentes metilo;

153) Het¹ es pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo o morfolinilo;

154) Het¹ es pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆) o con 2 sustituyentes metilo;

155) Het¹ es pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo;

5 Se entenderá que las clases anteriores son selecciones preferidas para cada sustituyente y pueden combinarse con selecciones preferidas para otros sustituyentes para formar clases preferidas adicionales. Las combinaciones ejemplares incluyen, pero sin limitación:

157) Cualquiera de las realizaciones preferidas 24), 28), 32) a 68), 70) a 128) y 130) a 155) (las selecciones preferidas para R¹⁰ y sustituyentes en el mismo), en las que R⁷ es halógeno;

10 158) Cualquiera de las realizaciones preferidas 24), 28), 32) a 68), 70) a 128) y 130) a 155) (las selecciones preferidas para R¹⁰ y sustituyentes en el mismo), en las que R⁷ es cloro;

159) Cualquiera de las realizaciones preferidas 32) a 36) (las posiciones preferidas para los sustituyentes en Ph²), combinadas con una cualquiera de las realizaciones 37) a 68) y 70) a 102) (las selecciones preferidas para los sustituyentes en Ph²);

15 160) Cualquiera de las realizaciones preferidas 103) a 128) y 130) a 149) (las selecciones preferidas para mono-sustituciones en Ar¹), en las que Ar¹ está adicionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, ciano, metilo, -CF₃ y metoxi;

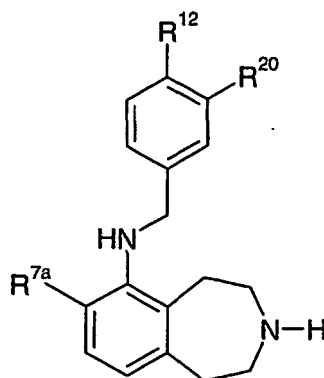
161) Una combinación preferida de acuerdo con una cualquiera de 156) a 160), en la que cada uno de R¹⁻⁵, R⁸ y R⁹ es hidrógeno;

20 162) Una combinación preferida de acuerdo con una cualquiera de 156) a 161), en la que R¹¹ es hidrógeno;

Generalmente, se prefiere un engarce metileno de un átomo de nitrógeno de la posición 6 con respecto al resto fenilo o piridilo para engarces mayores o más largos, como en compuestos en los que R¹⁰ es Ph²-metil- o R¹⁰ es Ar¹-metil-.

25 Además, generalmente, para los compuestos 6-bencilamino, (es decir compuestos en los que R¹⁰ es Ph²) se prefiere particularmente la sustitución en la posición para del resto fenilo.

Un grupo favorito de compuestos de la presente invención es el que se representa por la fórmula (Ia), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Ia

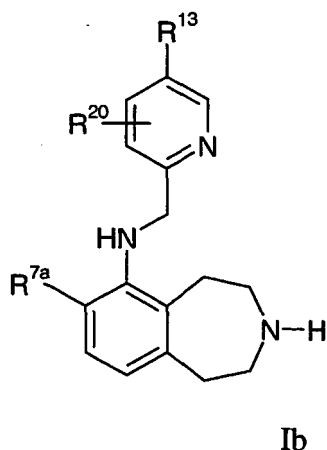
en la que

30 R^{7a} es halógeno, y especialmente cloro;
R¹² es como se define en relación a la fórmula (I); y
R²⁰ es halo, hidroxilo o ciano;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula (Ia) son aquellos en los que R²⁰ es flúor o cloro.

35 Otro grupo favorito de compuestos de la presente invención es el representado por la fórmula (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que

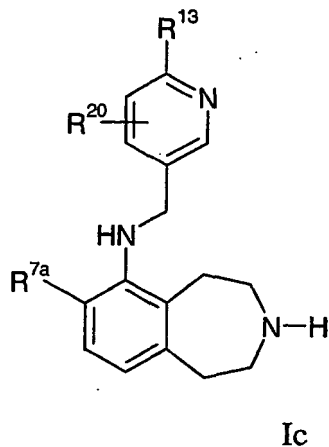
R^{7a} es halógeno, y especialmente cloro;
 R^{13} es como se define en relación a la fórmula (I); y
 R^{20} es halo, hidroxí o ciano;

5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula (Ib) son aquellos en los que R^{20} es flúor o cloro.

Otro grupo favorito más de compuestos de la presente invención es el representado por la fórmula (Ic), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



10

en la que

R^{7a} es halógeno, y especialmente cloro;
 R^{13} es como se define en relación a la fórmula (I); y
 R^{20} es halo, hidroxí o ciano;

15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con formula (Ic) son aquellos en los que R^{20} es flúor o cloro.

Generalmente, se prefieren los compuestos de acuerdo con formula (Ib) sobre los compuestos de fórmula (Ic).

Los compuestos preferidos específicos de la presente invención son aquellos descritos en los Ejemplos en el presente documento, incluyendo las bases libres y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

20

Se apreciará que las definiciones preferidas de los diversos sustituyentes enumerados en el presente documento puedan tomarse solos o en combinación y, a menos que se indique otra cosa, se aplican a la fórmula genérica (I)

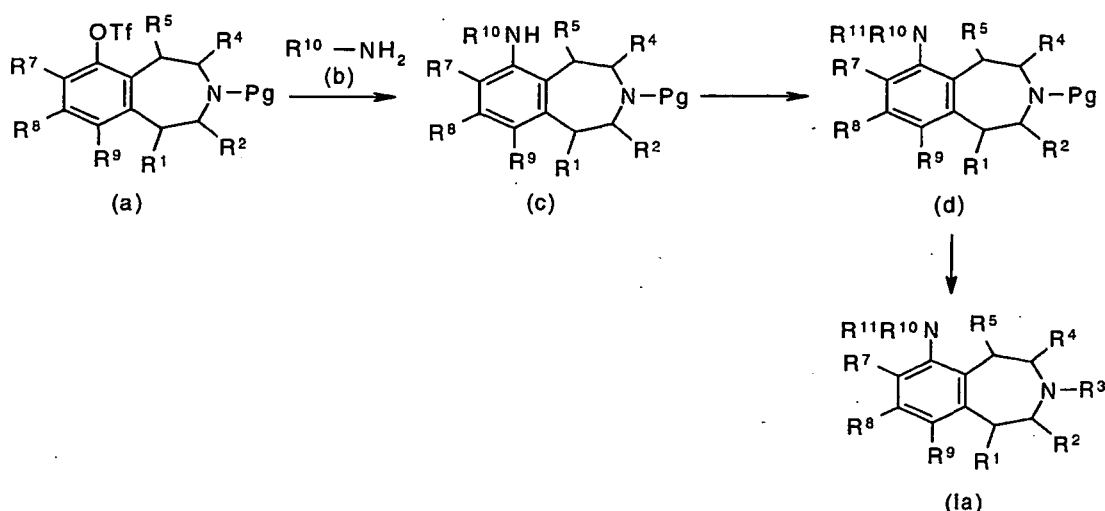
para los compuestos de la presente invención, así como a las clases preferidas de compuestos representados por las fórmulas (Ia), (Ib) y/o (Ic).

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas sintéticos mediante procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas se conocen bien en la técnica y las sustituciones apropiadas de los disolventes y co-reactivos están dentro de las capacidades de la técnica. De forma análoga, se apreciará por los expertos en la técnica que los intermediarios sintéticos pueden aislarse y/o purificarse por diversas técnicas bien conocidas según sea necesario o se desee, y que con frecuencia, será posible usar diversos intermediarios directamente en etapas sintéticas posteriores con poca o ninguna purificación. Además, el experto en la técnica apreciará que en algunas circunstancias, el orden en el que los restos se introducen no es importante. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se está sintetizando, el precursor, y la responsabilidad relativa de los restos sustituidos como se apreciará por los expertos en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente, y todos los reactivos se conocen bien y se aprecian en la técnica.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se describen a continuación. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente, y todos los reactivos se conocen bien y se aprecian en la técnica. Los productos de cada etapa pueden recuperarse mediante procedimientos convencionales incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización, y similares.

En el Esquema I, las 6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas apropiadamente sustituidas (a) pueden convertirse en los compuestos (c), en condiciones de acoplamiento de Buchwald, por tratamiento con una amina apropiada (b) en presencia de un sistema de catalizador de paladio/ligando eficaz, y una base en un disolvente adecuado, típicamente tolueno o 1,4-dioxano en una atmósfera inerte. Aunque puede usarse una diversidad de catalizadores y ligandos, los catalizadores típicos incluyen tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), acetato de paladio (II) o una mezcla de ambos, y los ligandos típicos incluyen ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP). La introducción de un segundo sustituyente R^{11} , si es necesario, puede realizarse para proporcionar los compuestos (d). Pg es un grupo protector adecuado para una amina secundaria, tal como, pero sin limitación, trifluoroacetilo, terc-butoxicarbonilo o bencilo. Los compuestos de Fórmula (Ia), en la que R^3 es H, pueden obtenerse a partir de compuestos (d) eliminando el grupo protector Pg en condiciones bien conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos de Fórmula (Ia), en la que R^3 es metilo o etilo, pueden obtenerse a partir de los intermediarios (c) en los que Pg es metilo o etilo, respectivamente; o, como alternativa, los compuestos de Fórmula (Ia), en la que R^3 es H, pueden convertirse en los derivados N-metilo o N-etilo (Ia) en los que R^3 es metilo o etilo a través de condiciones de alquilación bien conocidas en la técnica. Un compuesto apropiado de Fórmula (Ia) es uno en el que las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se han definido anteriormente para la Fórmula I.

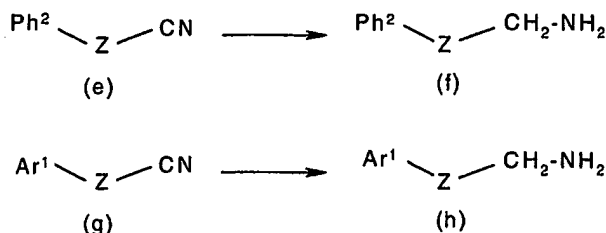
Esquema I



Las aminas (b) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por una diversidad de procedimientos. Por ejemplo, como se ilustra en el Esquema II, las aminas de fórmula (f) y (h) pueden prepararse a partir de nitrilos (e) y (g) en presencia de hidrógeno, a presión atmosférica o de 413,69 kPa (60 psi), usando Pd de tipo Degussa/C como catalizador en un disolvente adecuado, tal como metanol/ácido clorhídrico, etanol/ácido clorhídrico, metanol/agua/ácido acético, etanol/agua/ácido acético, THF/iso-propanol y similares. Como alternativa, la hidrogenación puede realizarse a presión atmosférica o a 413,69 kPa (60 psi) usando Nickel@ Raney como

catalizador en un disolvente adecuado, típicamente metanol o etanol en presencia de amoníaco. Como alternativa, los nitrilos (e) y (g) pueden reducirse usando hidruro de litio y aluminio o borano (complejo de THF o dimetilsulfuro) en un disolvente adecuado, típicamente THF. Los nitrilos (e) y (g) también pueden reducirse usando cloruro de cobalto (II) hexahidrato o cloruro de níquel (II) hexahidrato y borohidruro sódico en un disolvente adecuado, típicamente metanol o etanol. Los nitrilos (e) y (g) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

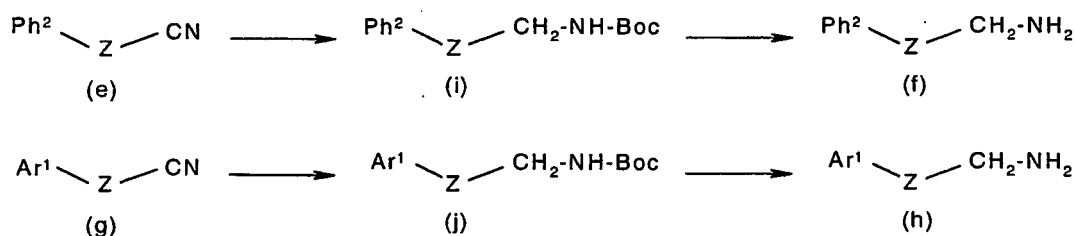
Esquema II



Z: enlace o engarce alquilo

Como se ilustra en el Esquema III, los nitrilos (e) y (g) también pueden reducirse en presencia de un grupo protector adecuado para una amina, tal como, pero sin limitación, dicarbonato de di-terc-butilo. La reducción de los nitrilos (e) y (g) puede realizarse en hidrógeno, a presión atmosférica o 413,69 kPa (60 psi), usando Pd de tipo Degussa/C como catalizador en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, THF/iso-propanol, acetato de etilo y similares, en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo. Como alternativa, otros agentes reductores adecuados pueden ser cloruro de cobalto (II) hexahidrato o cloruro de níquel (II) hexahidrato y borohidruro sódico en un disolvente adecuado, típicamente metanol o etanol en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo. La desprotección del nitrógeno da las aminas deseadas (f) y (h). Los nitrilos (e) y (g) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

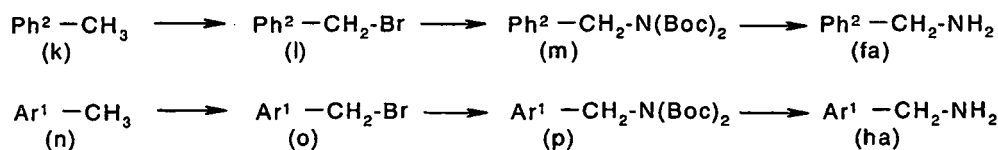
Esquema III



Z: enlace o engarce alquilo

Las aminas (fa) y (ha) también pueden prepararse como se ilustra en el Esquema IV. La bromación de los compuestos (k) y (n) usando NBS y AIBN en un disolvente adecuado, típicamente tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano, proporciona los bromuros (l) y (o), respectivamente. La reacción de los compuestos (l) y (o) con iminodicarboxilato de di-terc-butilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio o *terc*-butóxido potásico, en un disolvente adecuado, típicamente DMF o THF, proporciona los compuestos (m) y (p). La desprotección da las aminas deseadas (f) y (h). Los compuestos (k) y (n) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

Esquema IV

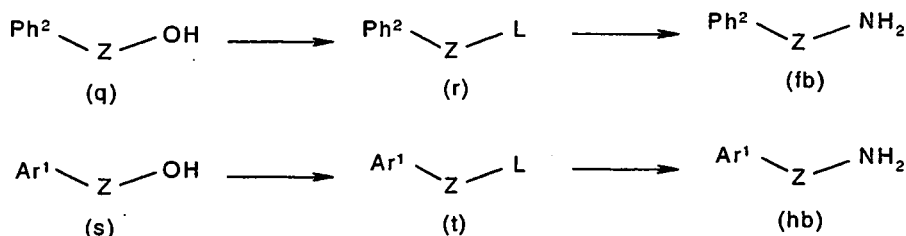


Las aminas (fb) y (hb) pueden prepararse a partir de los alcoholes correspondientes (q) y (s), respectivamente, a través de secuencias de reacción bien conocidas por el experto en la técnica, como se ilustra en el Esquema V. Los alcoholes se convierten en los intermedios (r) y (s) con un grupo saliente adecuado, tal como, pero sin limitación

cloruro, bromuro o mesilato, que pueden desplazarse por un nucleófilo, tal como azida (N_3^-), usando un reactivo, tal como azida sódica, iminodicarboxilato de di-terc-butilo en presencia de una base adecuada o amoníaco. Los intermediarios obtenidos a partir del desplazamiento con azida (N_3^-) o iminodicarboxilato de di-terc-butilo pueden convertirse en las aminas (fb) y (hb) a través de procedimientos convencionales bien conocidos.

5

Esquema V



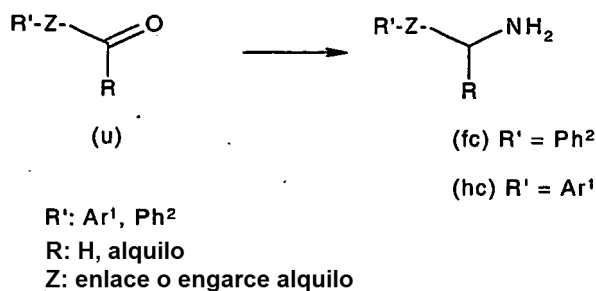
Z: enlace o engarce alquilo

L: Cl, Br, I, OSO_2CH_3

Las aminas (fc) y (hc) también pueden prepararse como se ilustra en el Esquema VI a través de procedimientos de aminación reductora. Los aldehídos correspondientes (u), $\text{R} = \text{H}$, o cetonas (u), $\text{R} = \text{alquilo}$, se convierten en las aminas por reacción con un reactivo amina, tal como, pero sin limitación una sal de amonio, en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxi borohidruro sódico, o ciano borohidruro sódico.

10

Esquema VI



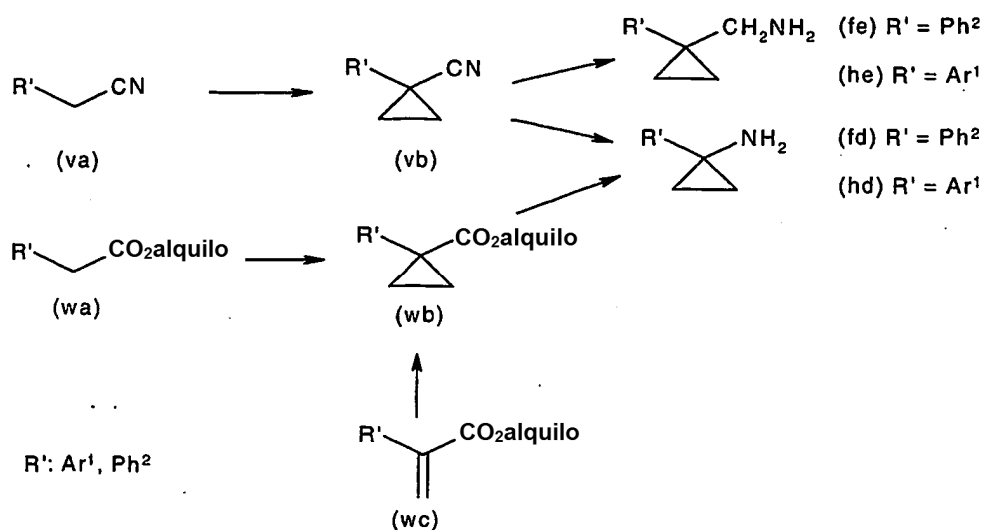
Las aminas (fd), (fe), (hd), (he) también pueden prepararse como se ilustra en el Esquema VII. Los nitrilos correspondientes (va) o ésteres (wa) pueden dialquilarse en las posiciones alfa de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reacción de los compuestos (va) con dibromuro de etileno o dicloruro de etileno en presencia de una base apropiada y en un disolvente adecuado, tal como, pero sin limitación, $\text{K}[\text{NSi}(\text{CH}_3)_2]$ en THF, puede proporcionar los compuestos germ-etano (vb). La reducción del nitrilo en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente puede producir las aminas (fe) y (he). Como alternativa, la hidrólisis del nitrilo para dar la amida primaria en condiciones bien descritas en la bibliografía y la transposición de la amina primaria en presencia de NaOCl o NaOBr (transposición de Hoffman de amidas primarias) puede conducir a las aminas (fd) y (hd). Como alternativa, los ésteres (wb) pueden hidrolizarse para dar los ácidos carboxílicos correspondientes, que después pueden convertirse en las aminas (fd) y (hd), a través de una transposición de tipo Curtius en presencia de azida sódica y ácido sulfúrico. Los ésteres germ-etano (wb) también pueden obtenerse a partir de los ésteres insaturados correspondientes (wc), por ejemplo, por reacción con CHBr_3 en presencia de base, tal como por ejemplo NaOH en condiciones de catálisis de transferencia de fase, seguido de desbromación, por ejemplo, con Mg en metanol, o por reacción con diazometano en las condiciones adecuadas.

15

20

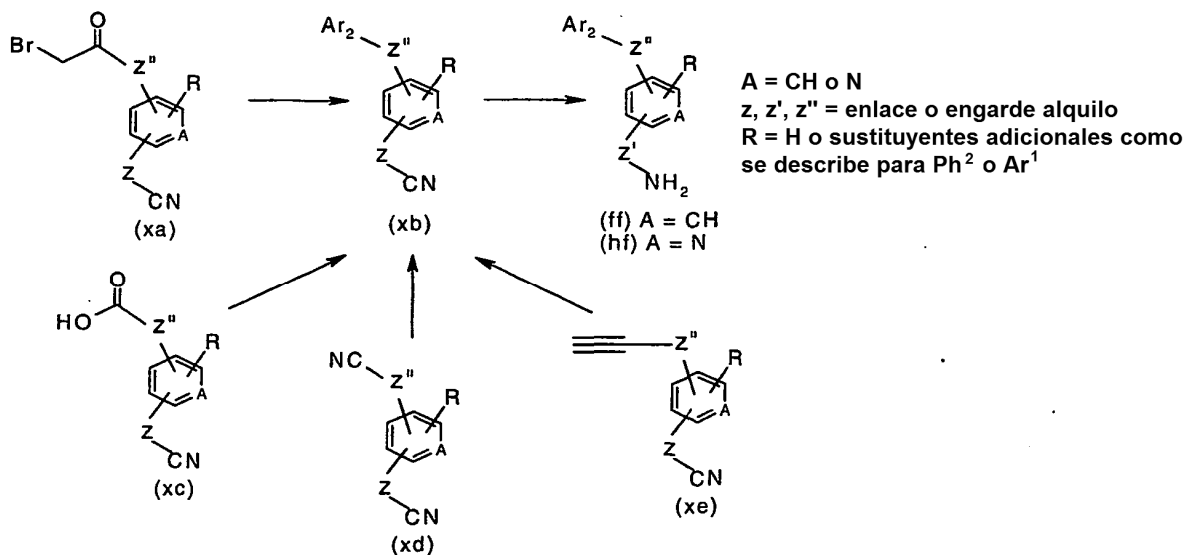
25

Esquema VII



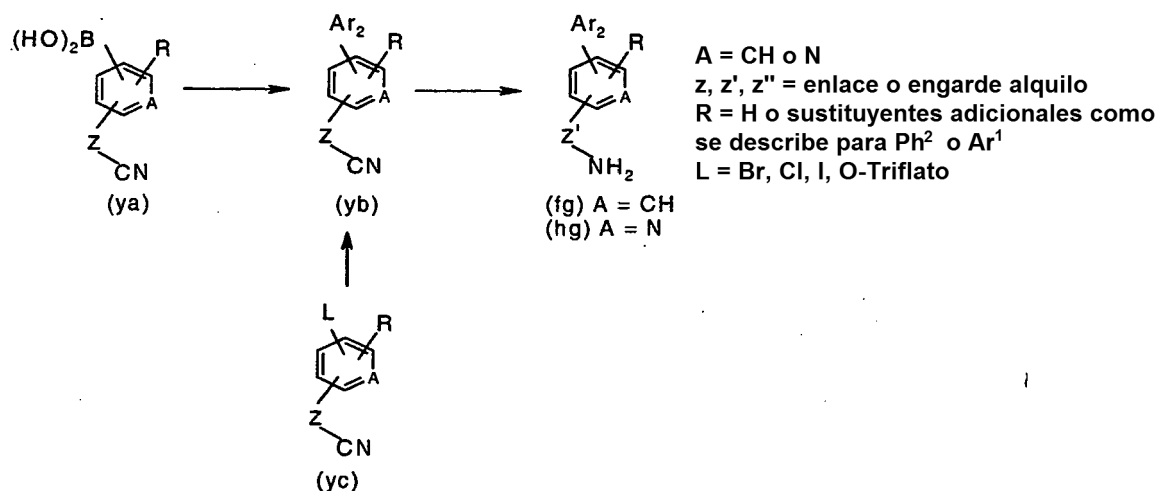
Las aminas (ff) y (hf) pueden prepararse, como se ilustra en el Esquema VIII, mediante la transformación de los intermediarios apropiadamente sustituidos (xa), (xc), (xd), (xe) en los compuestos heteroaromáticos apropiadamente sustituidos (xb) de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. La transformación del nitrilo siguiendo los procedimientos que se han descrito previamente dan las aminas deseadas (ff) y (hf). Los compuestos (xa), (xc), (xd) y (xe) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

Esquema VIII



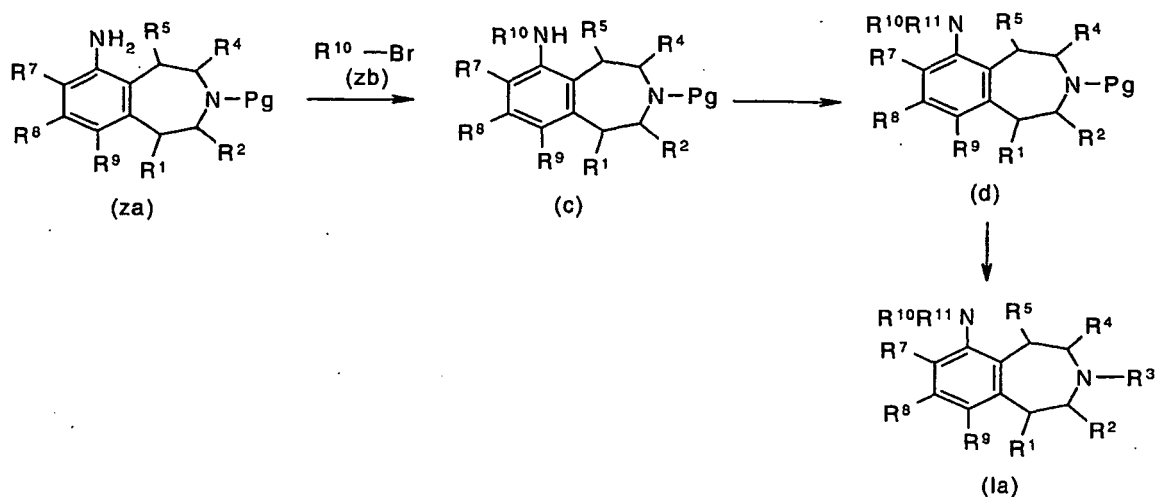
Las aminas (fg) y (hg) también pueden prepararse, como se ilustra en el Esquema IX, mediante el acoplamiento de ácidos borónicos (ya) con un bromuro, cloruro, yoduro o triflato heteroaromático apropiadamente sustituido en presencia de un sistema de catalizador de paladio/ligando adecuado, y una base en un disolvente adecuado, típicamente tolueno, DMF o 1,4-dioxano en una atmósfera inerte. Las transformaciones de los nitrilos (yb) siguiendo los procedimientos que se han descrito previamente da las aminas deseadas (fg) y (hg). Los ácidos borónicos (ya) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica. Como alternativa, los intermediarios (yb) pueden obtenerse por la reacción de los compuestos (yc) con un derivado heteroarilo apropiadamente activado, en catálisis de los metales de transición apropiados, especialmente en presencia de un reactivo de paladio adecuad, como se describe en la bibliografía y se conoce bien por el experto en la técnica [véase, por ejemplo, Li y Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Ámsterdam (2000)].

Esquema IX



Como se ilustra en el Esquema X, los compuestos de Fórmula (la) pueden prepararse, como alternativa, a partir de 6-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzodiazepinas (za) por reacción con un bromuro apropiado (zb), y una base apropiada, tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, típicamente DMF, tolueno, acetonitrilo y similares. La introducción de un segundo sustituyente R^{11} , si fuera necesario, puede realizarse para proporcionar los compuestos (d). Pg es un grupo protector adecuado para una amina secundaria, tal como, pero sin limitación, trifluoroacetilo o *tert*-butoxicarbonilo. Los compuestos de fórmula (d) están desprotegidos para dar los compuestos de Fórmula (la). Un compuesto apropiado de Fórmula (la) es uno en el que las variables $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ y R^{11} son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Los bromuros (zb) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

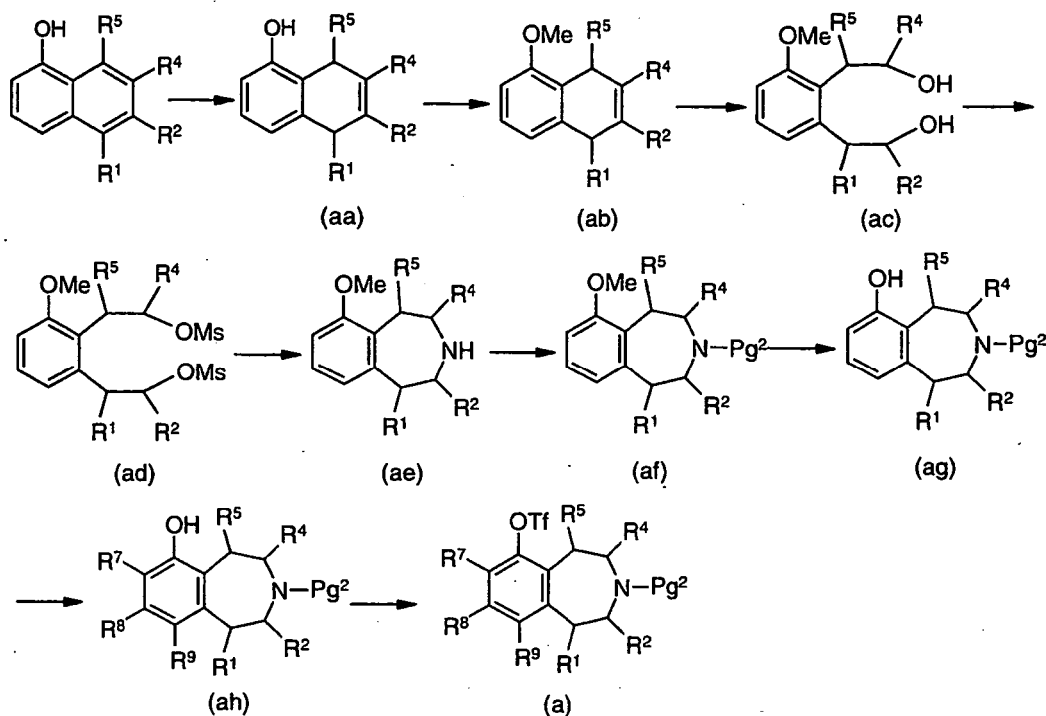
Esquema X



Las 6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzodiazepinas apropiadamente sustituidas (a) pueden prepararse como se describe en el Esquema XI partiendo de 1-naftol. El 1-naftol puede convertirse en 5-hidroxi-1,4-dihidronaftaleno (aa) mediante reducción de Birch usando amoníaco y un metal de litio a baja temperatura. La metilación del grupo 6-hidroxi proporciona el compuesto (ab). La ozonólisis del compuesto (ab) y la reducción posterior con borohidruro sódico proporcionan el diol (ac). Después de convertir los dos grupos hidroxilo en dos buenos grupos salientes, por ejemplo metanosulfonatos, se cicla el compuesto (ad) para dar las 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas (ae) con amoníaco acuoso a presión. El nitrógeno del anillo se protege por tratamiento con una diversidad de haluros de alquilo, cloruros de ácidos o anhídridos, tales como anhídrido trifluoroacético para dar los compuestos (af). Posteriormente, el éter metílico (af) se convierte en el fenol (ag) con BBr_3 en diclorometano u otros procedimientos bien conocidos en la bibliografía [véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and sons, Capítulo III, Nueva York (1999)]. La funcionalización del anillo aromático para introducir los sustituyentes R^7, R^8 y R^9 se conoce bien en la técnica y

depende en gran medida de la sustitución deseada. La trifluorometanosulfonilación posterior de las 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas apropiadamente sustituidas (ah) proporciona las 6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas deseadas (a).

Esquema XI



5

El experto en la técnica también apreciará que no todos los sustituyentes en los compuestos de Fórmula I tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Estos restos pueden introducirse en un punto conveniente en la síntesis, o pueden protegerse y después desprotegerse según sea necesario o se desee, como se conoce bien en la técnica. El experto en la técnica apreciará que los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Se conocen bien en la técnica procedimientos para introducir y eliminar los grupos protectores usados en esta invención; véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., John Wiley and sons, Nueva York (1999).

10

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos son ilustrativos de los procedimientos útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los compuestos ejemplificados son también compuestos particularmente preferidos de la presente invención.

15

Procedimiento General 1-1

Se disolvió 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1 equiv.), acetato de paladio (II) (0,1-0,2 equiv.), BINAP (0,2-0,4 equiv.; proporción 2:1 de BINAP/catalizador) y carbonato de cesio (1,4-3,0 equiv.) en tolueno o dioxano (solución 0,05-0,5 M). Se añadió la amina (1,2-3,0 equiv.), se desgasificó la mezcla con purga al vacío/nitrógeno y se calentó a 90-100 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite® lavando con EtOAc y se evaporó el disolvente, obteniendo la mezcla en bruto. Como alternativa, se repartió la mezcla de reacción entre salmuera o NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc, éter o DCM, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró, obteniendo la mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/EtOAc y cromatografía SCX adicional cuando fue necesario.

25

Procedimiento General 1-2

Se disolvió 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,1-0,3 equiv.), BINAP (0,2-0,6 equiv.; proporción 2:1 de BINAP/catalizador) y carbonato de cesio (1,4-3,0 equiv.) en tolueno o dioxano (solución 0,05-0,5 M). Se desgasificó al vacío y se cargó tres veces con nitrógeno. Se añadió la amina apropiadamente sustituida (1,2-3,0 equiv.) y se calentó la mezcla a 90-100 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió el matraz de reacción a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/EtOAc y cromatografía SCX adicional

30

cuando fue necesario.

Procedimiento General 1-3

- Se añadieron 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1 equiv.), la amina apropiada (1,2-3,0 equiv.), acetato de paladio (II) (0,1 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,2 equiv.), BINAP (0,6 equiv.; proporción 2:1 de BINAP/catalizadores), carbonato de cesio (1,4-3,0 equiv.) y tolueno o dioxano (solución 0,05-0,5 M) en un matraz, se desgasificó y se cargó tres veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla a 90-100 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando la mezcla en bruto. Como alternativa, se eliminaron los volátiles de la mezcla de reacción, dando directamente la mezcla en bruto, o se filtró la mezcla de reacción a través de Celite® y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/EtOAc y cromatografía SCX adicional cuando fue necesario.

Procedimiento General 2-1

- Se disolvió la 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina apropiadamente sustituida (1,0 equiv.) en metanol. Se añadió una solución acuosa 0,5 M de carbonato potásico (4,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró al vacío y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se extrajo dos veces la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco 2 M al 1-20%/metanol en DCM, o por cromatografía SCX eluyendo con metanol seguido de amoníaco 1,0-7,0 M en metanol.

Procedimiento General 2-2

- Se disolvió la 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina apropiadamente sustituida en una solución de amoníaco/metanol (1,0-7,0 M). Se agitó durante 1-16 h a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa. Se eliminaron los volátiles al vacío. Se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco 2 M al 1-20%/metanol en DCM, o por cromatografía SCX eluyendo con metanol seguido de amoníaco 1,0-7,0 M en metanol.

Procedimiento General 2-3

- Se disolvió la 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina apropiadamente sustituida (1,0 equiv.) en metanol o etanol (solución 0,1-2 M) y se añadió del 10-50% en volumen de hidróxido sódico acuoso 1,0-5,0 N o hidróxido de litio. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,25-16 h y se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc o DCM y agua. Se separó y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó, cuando fue necesario, por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco 2 M al 1-20%/metanol en DCM, o por cromatografía SCX eluyendo con metanol seguido de amoníaco 1,0-7,0 M en metanol, o por HPLC de fase inversa.

Procedimiento General 3-1

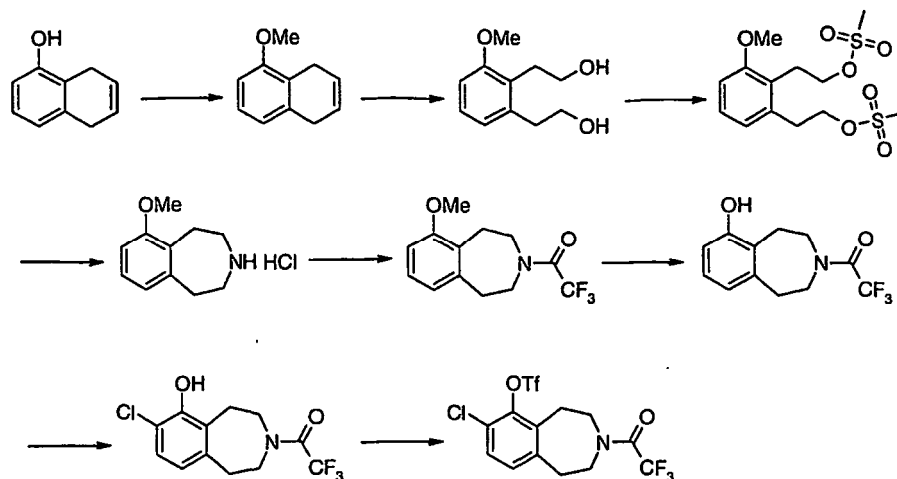
- Se disolvió la base libre purificada (1 equiv.) en acetona o metanol y se añadió una solución de ácido succínico (1 equiv.) en acetona o metanol. Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró, dando un aceite, se añadió un volumen mínimo de DCM y éter dietílico, *tert*-butilmetil éter, hexano o pentano para precipitar la sal. Como alternativa, para precipitar la sal, se dejó la mezcla de reacción en reposo durante 1-16 h a temperatura ambiente, a 4 °C o -10 °C y se añadió éter o hexano. Se filtró y se lavó el sólido con éter o hexano, obteniendo la sal succinato. Como alternativa, se evaporó el disolvente al vacío, se lavó el sólido con éter y se filtró o se decantó el disolvente, obteniendo el succinato en forma de un sólido. Se secó el sólido al vacío o en una corriente de nitrógeno.

Procedimiento General 3-2

- Se disolvió la base libre purificada (1 equiv.) en metanol y se añadió una solución de ácido (L)-tartárico en metanol. Cuando se retiró por precipitación un sólido, se filtró y se lavó el sólido con éter dietílico, *tert*-butilmetil éter, hexano o pentano. Cuando no se observó formación de un sólido, se eliminaron todos los volátiles al vacío, formando una espuma. Se secaron al vacío o en una atmósfera de nitrógeno, obteniendo la sal del ácido (L)-tartárico.

Preparación 1

7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



5-Metoxi-1,4-dihidronaftaleno: Se añadió carbonato potásico en polvo (193,1 g, 1,397 mol) a una solución de 5-hidroxi-1,4-dihidronaftaleno [68,08 g, potencia al 90% en base a RMN ^1H , 0,4657 mol, de la Società Italiana Medicinala Scandicci, s.r.l., Reggello (Firenze), Italia] en etanol (700 ml). Se enfrió la solución a 0 °C con hielo/agua y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (88,1 g, 66,1 ml, 0,699 mol), manteniendo la temperatura entre 5 °C y 10 °C. Después se calentó la mezcla de reacción a 40 °C hasta que el análisis por TLC (10:1 de hexano/EtOAc) mostró la ausencia de material de partida (aproximadamente durante 2 h). Se retiraron por filtración los sólidos por filtración al vacío y se eliminó el disolvente al vacío. Se diluyó el aceite de color pardo residual con éter dietílico (500 ml), se lavó con NH_4OH acuoso al 10% (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, dando el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo (73 g). Se purificó la mezcla en bruto destilación de ruta corta al vacío (p.e. 120-130 °C/5 Torr), dando el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (69,0 g, potencia corregida al 92,5%) (contenía algo de 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxinaftaleno como impureza). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 7,15 (t, 1H, $J = 7,9$), 6,72 (dd, 2H, $J = 15,7, 7,9$), 5,93-5,88 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H); $F_r = 0,58$ eluyendo con 10:1 de hexano/EtOAc.

2,3-Bis-(2-hidroxi-1,4-dihidronaftaleno)-1-metoxibenceno: Se cargó un matraz de cuatro bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico situado en la parte superior, un condensador de reflujo, un termopar y un aparato de dispersión de gas con 5-metoxi-1,4-dihidronaftaleno (264,54 g, potencia al 89,5% en base a RMN ^1H , 1,478 mol) en DCM (1,3 l) y 2B-3 etanol (1 l). Se añadió sudan III (10 mg), dando un color rojo pálido. Se enfrió la solución a -65 °C o menos, después se pasó O_3 a través de la solución hasta que la solución se volvió de un color amarillo claro, y el análisis por TLC (10:1 de hexano/EtOAc, tinción de KMnO_4) mostró la ausencia del material de partida (aproximadamente 30 h). Se transfirió la solución mediante una cánula a una suspensión de NaBH_4 (97,8 g, 2,59 mol) en 2B-3 etanol (500 ml) enfriada en hielo/agua. Era importante que la temperatura se mantuviera a o por encima de 0 °C, como por ejemplo entre 0 °C y 10 °C, durante toda la transferencia para garantizar que la ozonida se redujera completamente, dando el diol. Después de que la transferencia se completara, se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 30 min. Se enfrió la suspensión a 0 °C con hielo/agua y después se añadió lentamente acetona (540 ml, 7,4 mol) para retirar el exceso de NaBH_4 . Después de la disolución de todos los sólidos, se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el sólido de color amarillo en DCM (1 l) y agua (1 l), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (750 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1,5 l), se añadió tolueno (750 ml) y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el sólido en DCM (500 ml) con calentamiento, después se añadió tolueno (750 ml) y se concentró la solución al vacío, dando el intermedio deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (283,7 g, potencia corregida al 89%, p.f. 82-83 °C) (contenía 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxinaftaleno como impureza (8,6%)). Se purificó adicionalmente el producto mediante secado al vacío durante una noche a 75 °C, 5 Torr, para retirar toda la cantidad traza de la impureza 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxinaftaleno. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 7,16 (dd, 1H, $J = 8,2, 7,6$), 6,83 (s, 1H, $J = 7,0$), 6,76 (s, 1H, $J = 8,2$), 3,85-3,77 (m, 7H), 3,01-2,91 (m, 4H), 2,35 (s, 2H); RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 157,5, 138,9, 126,5, 125,2, 122,0, 108,4, 62,1, 60,5, 55,3, 36,1, 29,6; IR (KBr): 3006, 2960, 2886, 2829, 1583, 1461, 1440, 1264, 1091, 1041 cm^{-1} ; EM (EN+) m/z 178 ($\text{M}+\text{H}^+$); Anál. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 67,32; H, 8,22; N, 0. Observado: C, 67,26; H, 8,10; N, 0,21; $F_r = 0,23$ eluyendo con 95:5 de DCM/metanol.

2,3-Bis-(2-metanosulfonilo-1,4-dihidronaftaleno)-1-metoxibenceno: A una suspensión de 2,3-bis-(2-hidroxi-1,4-dihidronaftaleno)-1-metoxi-benceno (50,6 g, 0,258 mol, 1 equiv.) y trietilamina (78,3 g, 0,774 mol, 3 equiv.) en DCM (500 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (65,0 g, 0,567 mol, 2,2 equiv.) en DCM (100 ml) durante 45 min. La

adición fue exotérmica y el cloruro de metanosulfonilo se añadió a una velocidad que mantuviera la temperatura por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente. Se lavó la solución con agua (2 x 500 ml), y después con salmuera (750 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo oscuro (87,4 g, 96,2%), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se obtuvo una muestra analítica por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter dietílico al 100%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 7,20 (t, 1H, J = 7,9), 6,82 (s, 1H, J = 7,2), 6,80 (s, 1H, J = 8,2), 4,41-4,34 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃), δ 158,07, 136,55, 128,26, 123,34, 122,39, 109,24, 69,88, 69,08, 55,55, 37,35, 37,14, 32,57, 26,47; RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆), δ 157,58, 136,79, 127,81, 122,91, 122,00, 109,33, 70,19, 68,88, 55,55, 36,49, 36,47, 31,56, 25,72; IR (KBr): 1586,8, 1469,4, 1358,51, 1267,3, 1173,9, 1105,4, 972,4, 954,6, 914,3 cm⁻¹; EM (EN+) *m/z* 257 (M+H)⁺; Anál. Calc. para C₁₃H₂₀O₇S₂: C, 44,31; H, 5,72; N, 0. Observado: C, 44,22, H, 5,68, N, 0,13; F_r = 0,72 eluyendo con 95:5 de DCM/metanol.

6-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 2,3-bis-(2-metanosulfoniloxietil)-1-metoxi-benceno (474,4 g, 1,346 mol) en acetonitrilo (7 l) y se dividió la mezcla en dos lotes iguales. En dos realizaciones separadas, se añadió NH₄OH acuoso concentrado (3,5 l) y se cargó la solución en un recipiente a presión (aparato Parr). Se calentó la solución en un reactor cerrado a 100 °C durante 20 min (la presión interna alcanzó aproximadamente 689,48 kPa (100 psi)), y se mantuvo a 100 °C hasta que se completó la reacción (aproximadamente durante 1 h, HPLC controlada). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se combinaron los dos lotes y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en MTBE (3,5 l) y agua (3,5 l). Se ajustó el pH a 6,5 usando NaOH acuoso 2 M o HCl acuoso 1 M según fue apropiado (típicamente el pH es aproximadamente un pH = 5,1 y el ajuste requiere aproximadamente 50 ml de NaOH acuoso 2 M). Se desechó la fase orgánica, se ajustó la fase acuosa a pH = 13 usando NaOH al 50% (aproximadamente 150 ml). Se extrajo con MTBE (2 x 3,5 l), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3,5 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo en bruto que solidificó después de un periodo de reposo (179,3 g). Se usó el material en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica mediante purificación de dos destilaciones de Kugelrohr, dando un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo, p.f. 44,3-45,0 °C. RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆), δ 156,1, 144,4, 130,3, 126,2, 121,5, 108,9, 55,5, 48,2, 47,9, 39,9, 29,1; EM (EN+) *m/z* 163 (M+H)⁺; Anál. Calc. para C₁₁H₁₅NO: C, 74,54; H, 8,53; N, 7,90. Observado: C, 74,28, H, 8,62, N, 7,86.

Clorhidrato de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en bruto (35,1 g, 0,198 mol) en 2B-3 etanol (250 ml), se calentó la solución a reflujo y se añadió HCl 2 M en etanol (108,9 ml, 0,218 mol, 1,1 equiv.). Se añadió lentamente heptano (700 ml) durante 10 min, después se eliminó el manto de calentamiento, se enfrió la solución a temperatura ambiente, y finalmente continuó la refrigeración con una mezcla de hielo/agua. Se recogió el sólido resultante por filtración al vacío y se lavó con etanol frío:heptano (1:2) (3 x 100 ml), se secó al aire durante 15 min al vacío, después se secó adicionalmente el producto en un horno de vacío a 60 °C durante 1 h, dando el intermedio deseado en forma de un sólido granular de color blanco (35,53 g, 63%); p.f. 246,6-246,9°C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 9,82 (s ancho, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9), 6,88 (d, 1H J = 8,2), 6,78 (d, 1H, J = 7,3), 3,75 (s, 3H), 3,20-3,00 (m, 8H); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆), δ 156,2, 141,3, 127,4, 127,2, 121,6, 109,7, 55,7, 44,9, 44,7, 31,6, 21,7; EM (EN+) *m/z* 178 (M+H)⁺; Anál. Calc. para C₁₁H₁₅ClNO: C, 62,12; H, 7,11; N, 6,59. Observado: C, 61,95, H, 7,64, N, 6,58.

6-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: A una suspensión de clorhidrato de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (35,3 g, 0,165 mol, 1 equiv.) y trietilamina (69,1 ml, 0,496 mol, 3 equiv.) en DCM (300 ml) enfriado a 0 °C con hielo/agua, se le añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (25,7 ml, 0,182 mol, 1,1 equiv.) en DCM (40 ml) durante 30 min, pero a una velocidad que mantuviera la temperatura por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción (se comprobó por TLC usando 9:1 de CH₂Cl₂:metanol, durante aproximadamente 2 h.). Se lavó la solución con agua (2 x 350 ml), y después con salmuera (350 ml), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo (44,9 g, 96%). Se usó el material sin purificación adicional en la siguiente etapa. Se preparó una muestra analítica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 40% en hexano, p.f. 74-76°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 7,16-7,11 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 7,13 (dd, 1H, J = 1,5, 7,0), 7,08 (d, 1H, J = 1,5), 6,88-6,74 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,04-2,92 (m, 4H); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆), δ 156,43, 156,38, 155,06, 155,00, 154,60, 154,54, 154,14, 154,08, 141,31, 141,04, 127,44, 127,18, 127,05, 127,01, 122,27, 121,94, 121,90, 118,46, 114,64, 110,80, 109,52, 109,41, 55,63, 55,61, 47,11, 47,07, 46,67, 46,63, 45,61, 45,16, 35,90, 34,65, 26,18, 24,91; Anál. Calc. para C₁₃H₁₄F₃NO₂: C, 57,14; H, 5,16; N, 5,13. Observado: C, 57,17, H, 5,27, N, 5,08.

6-Hidroxí-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: A una solución 1 M de BBr₃ (1,1 l, 1,6 equiv.), enfriada a 0 °C con un baño de hielo-agua, se le añadió 6-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (187 g, 0,684 mol) en DCM (200 ml) durante 1 h, mientras se mantuvo la temperatura entre 0 °C y 10 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó hasta que el análisis por HPLC indicó la finalización de la reacción (aproximadamente 2 h.). Se enfrió la solución a 0 °C y se transfirió mediante una cánula

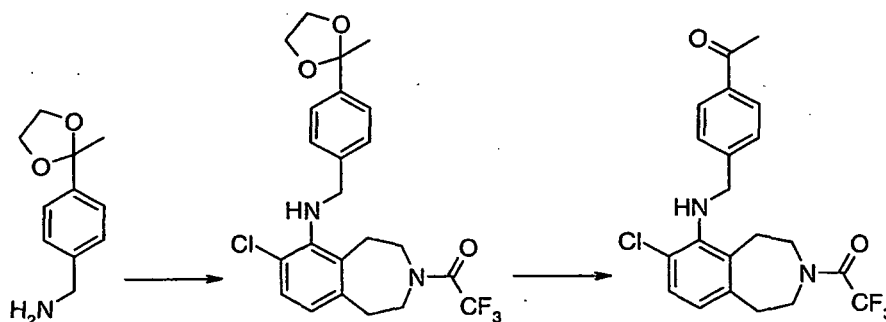
en una solución de hielo/agua (1,2 l), precipitando así el producto en forma de un sólido de color blanco. Se añadió EtOAc (2 l) para disolver la mayor parte del precipitado, se separaron las fases y se concentró la fase orgánica al vacío. Se extrajo tres veces la fase acuosa con EtOAc (2 x 2 l, 1 x 1 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 l), y después con salmuera (2 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el intermedio deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (166,3 g, 94%). Se usó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 40% en hexano: p.f. 183,0-185,2 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 9,39 (s, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 3,67-3,32 (m, 4H), 2,99-2,86 (m, 4H); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆), δ 154,50, 141,47, 141,18, 126,77, 126,64, 125,77, 125,33, 120,38, 120,32, 118,49, 114,67, 113,64, 113,47, 47,31, 47,27, 47,00, 46,96, 45,83, 45,49, 36,17, 34,93, 26,46, 25,18, 20,66, 14,00; EM (EN+) *m/z* 260 (M+H)⁺; Anál. Calc. para C₁₂H₁₂F₃NO₂: C, 55,60; H, 4,67; N, 5,40. Observado: C, 55,51, H, 4,71, N, 5,29.

7-cloro-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se calentó una mezcla de 6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (120 g, 0,4629 mol) y tolueno (14,4 l) a 70 °C durante 45 min hasta que la mayor parte del material de partida se disolvió. Se añadió diisobutilamina (1,197 g, 1,62 ml, 9,26 mmol) seguido de la adición de cloruro de sulfurilo (62,48 g, 37,19 ml, 0,463 mol) en tolueno (360 ml) durante 20 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 50 min y después se añadió más cantidad de cloruro de sulfurilo (4,536 g, 2,70 ml, 0,0336 mol) puro y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 70 °C. Se enfrió la mezcla de reacción a 24°C durante 30 min y después se añadió ácido clorhídrico 1 N (2 l). Se separó, se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (2 l) y salmuera (2 l) y después se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio a 70 °C hasta que quedaron aproximadamente 672,5 g usando el vacío eficaz mínimo con el fin de mantener una fase de vapor suficiente para evitar el secado por encima de la línea del disolvente y la autosiembra, evitando así la cristalización en estas condiciones. Usando tolueno calentado a 70 °C, se transfirió la solución de color amarillo claro a un matraz de 3 bocas precalentado (70 °C) equipado con un agitador mecánico. Se redujo la temperatura a 58 °C durante 1 h. Cuando estuvo disponible, se sembró la solución con cristales de 7-cloro-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina de una síntesis anterior para mejorar la cristalización. Después de 30 min, se redujo la temperatura adicionalmente a 55 °C y se observó la iniciación del proceso de cristalización. Se mantuvo la temperatura a 55 °C durante 2 h seguido de 4 h a 45 °C, después se apagó el calentamiento permitiendo que la mezcla alcanzara lentamente 24 °C (temperatura ambiente). Después de agitar durante 8 h con el calentamiento apagado, se enfrió la mezcla a 0 °C durante 2 h seguido de 2 h a -10 °C. Se recogieron los cristales granulares densos de color blanco resultantes por filtración al vacío a -10 °C. Se aclararon los cristales dos veces con tolueno frío (-10 °C) y se secaron al vacío a 50 °C, 5 Torr, durante 12 h, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (120,7 g, pureza del 99,5%, 88,8%); p.f. 133-134°C. EM (EN+) *m/z* 294 (M+H)⁺. Anál. Calc. para C₁₂H₁₁ClF₃NO₂: C, 49,08; H, 3,78; N, 4,77; Cl, 12,07. Observado: C, 49,01; H, 3,63; N, 4,72; Cl, 12,32.

7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se enfrió una solución de 7-cloro-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (60 g, 0,204 mol), trietilamina (62,6 ml, 0,448 mol, 2,2 equiv.) y DCM (590 ml) en un baño de hielo y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (43,5 ml, 0,258 mol, 1,26 equiv.) durante 70 min. Se eliminó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se lavó la mezcla de reacción secuencialmente con agua (500 ml), HCl acuoso 1 N (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, dando el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo (90 g). Se disolvió el sólido en tolueno caliente (200 ml). Se purificó adicionalmente por cromatografía de filtración en lecho sobre gel de sílice (500 g) eluyendo secuencialmente con hexano (1 l), hexano/EtOAc (9:1,1 l), hexano/EtOAc (4:1, 1 l), y hexano/EtOAc (7:3, 9 l). Se agruparon los eluyentes y se evaporó el disolvente, obteniendo el producto en forma de un sólido de color amarillo castaño (86,3 g). Se disolvió el sólido en EtOAc caliente (86 ml) y después se añadió hexano (700 ml). Cuando estuvo disponible, se sembró la solución con cristales de 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina de una síntesis anterior para mejorar la cristalización. Se dejó que la mezcla permaneciera en reposo a temperatura ambiente durante 30 min. Se enfrió la mezcla a aproximadamente -10 °C durante 2 h, se filtró, se aclararon los cristales con hexano/EtOAc frío (-10 °C), y se secaron al aire en el filtro al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un primer extracto de cristales (73,54 g). Las aguas madre se concentraron, obteniendo un sólido (12,7 g). Se recrystalizó el sólido en una mezcla de EtOAc/hexano (15 ml: 121 ml), obteniendo más cantidad del compuesto del título (7,65 g, rendimiento total 81,19 g, 93%).

Preparación 2

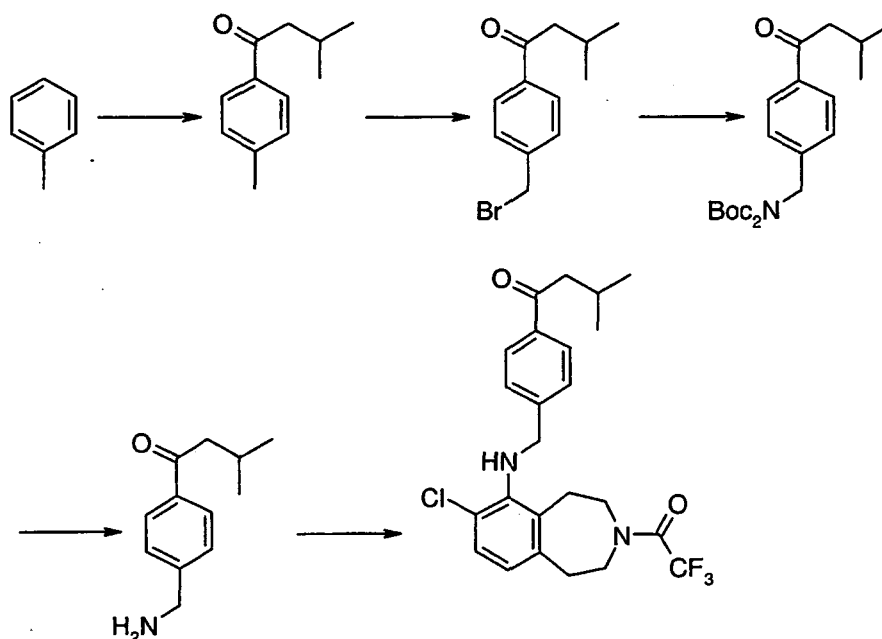
6-(4-Acetil-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 7-cloro-6-[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (200 mg, 0,47 mmol) con 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencilamina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1978, 21, 507) (182 mg, 0,94 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:0, 19:1 y 9:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite (150 mg, 68%). CG-EM m/z : 468 (M⁺).
- 10 6-(4-Acetil-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 7-cloro-6-[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (150 mg, 0,32 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió HCl acuoso 1 N (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente, se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:0, 9:1, 17:3 y 4:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (107 mg, 79%). CG-EM m/z : 424 (M⁺).
- 15

Preparación 3

7-cloro-6-[4-(3-metil-butil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 20 3-Metil-1-p-tolil-butan-1-ona: Se añadió en porciones triclورو de aluminio (3,35 g, 25 mmol) a una solución de cloruro de isovalerilo (2 ml, 16,4 mmol) en tolueno anhidro (50 ml) a 0 °C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente agua fría (500 ml). Se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado (2,8 g,

97%) en forma de un aceite de color naranja adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (IQPA+) m/z : 176 (M+).

1-(4-Bromometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona: Se añadió NBS (1,6 g, 9,2 mmol) a una solución de 3-metil-1p-tolil-butan-1-ona (1,5 g, 8,4 mmol) y AIBN (1,4 g, 8,4 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) y se calentó a reflujo durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua (500 ml). Se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, obteniendo 2,9 g de un aceite de color pardo, que consistía en el intermedio deseado con una pequeña cantidad de 3-metil-1-p-tolil-butan-1-ona y 1-(4,4-dibromometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona sin reaccionar. Se usó esta mezcla en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IQPA+) m/z : 255 (M+).

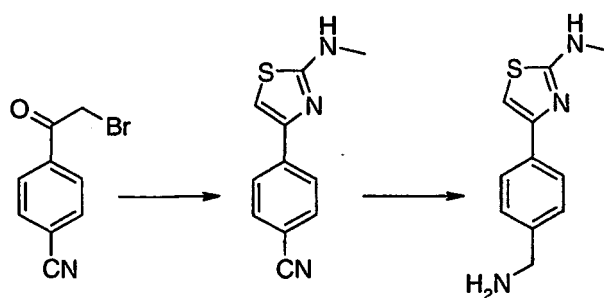
N-Di-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-metil-butilil)-bencilamina: Se añadió iminodicarboxilato de di-terc-butilo (5,2 g, 24 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,7 g, 17,6 mmol) en DMF anhidra (75 ml) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Se añadió una solución de 1-(4-bromometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona en DMF (20 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se inactivó con una adición lenta de agua (50 ml) y se repartió entre EtOAc/agua (1:1*, 500 ml). Se separó y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado (5,4 g, 85%) en forma de un sólido oleoso de color pardo adecuado para su uso sin purificación adicional.

4-(3-Metil-butilil)-bencilamina: Se disolvió N-di-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-metilbutilil)-bencilamina (0,5 g, 1,28 mmol) en EtOAc (10 ml). Se añadió cloruro ácido 4 N en dioxano (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentró al vacío, se suspendió el sólido de color castaño resultante en éter dietílico (30 ml), se añadió hexano (150 ml) y se filtró el precipitado de color castaño resultante. Se lavó con hexano (20 ml), se suspendió en DCM (50 ml), se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y se agitó hasta que ambas fases fueron transparentes (15 min). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un jarabe de color amarillo claro (160 mg, 65%). EM (EN+) m/z : 192 (M+H)⁺.

7-cloro-6-[4-(3-metil-butilil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3, usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (175 mg, 0,42 mmol) y 4-(3-metil-butilil)-bencilamina (160 mg, 0,8 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un jarabe amarillo (85 mg, 45%). EM (EN+) m/z : 467 (M+H)⁺.

Preparación 4

4-(2-Metilamino-tiazol-4-il)-bencilamina



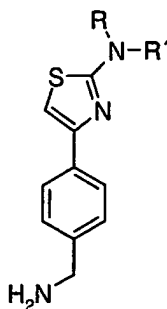
4-(2-Metilamino-tiazol-4-il)-benzonitrilo: Se suspendió bromuro de 4-cianofenacilo (1,12 g, 5 mmol) en etanol absoluto (25 ml). Se calentó a 40 °C para disolverlo, después se añadieron N-metil-tiourea (0,45 g, 5 mmol) y bicarbonato sódico (0,42 g, 5 mmol), y se calentó a reflujo durante 5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró el sólido de color blanquecino resultante y se lavó con hexano (10 ml). Se repartió el filtrado acuoso/etanólico entre agua/EtOAc (4:1) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se concentraron al vacío y se combinaron con el sólido filtrado de la mezcla de reacción en bruto, obteniendo el intermedio deseado (1,1 g, 99%) en forma de un sólido de color blanquecino adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 216 (M+H)⁺.

4-(2-Metilamino-tiazol-4-il)-bencilamina: Se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (5,6 ml, 5,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-benzonitrilo (0,4 g, 1,86 mmol) en THF anhidro (5 ml). Después de que cesara el desprendimiento de gas, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó por la adición lenta de agua (0,5 ml), NaOH acuoso 5 N (5 ml) y más cantidad de agua (1,5 ml). Se añadió EtOAc (50 ml), se agitó vigorosamente durante 20 min y se filtró a través de Celite®. Se separó y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . Se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (0,4 g, 98%) en forma de un sólido de color blanco adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 220 (M+H)⁺.

Preparaciones 5-10

Los compuestos de las Preparaciones 5-10 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 4 usando bromuro de 4-cianofenacilo y la tiourea apropiadamente sustituida. La iso-butiltiourea se preparó siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 1988, 29, 1755-1758. Los rendimientos totales y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

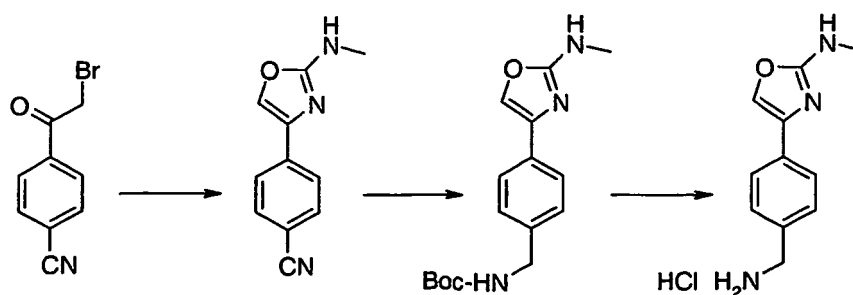
5



Prep.	R	R'	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) <i>m/z</i>
5	Etilo	H	4-(2-Etilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	85	234 (M+H) ⁺
6	iso-Propilo	H	4-(2-iso-Propilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	65	248 (M+H) ⁺
7	n-Propilo	H	4-(2-n-Propilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	61	248 (M+H) ⁺
8	-(CH ₂) ₅ -		4-(2-Piperidin-1-il-tiazol-4-il)-bencilamina	43	274 (M+H) ⁺
9	Ciclopropilmetilo	H	4-(2-Ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	53	260 (M+H) ⁺
10	iso-Butilo	H	4-(2-iso-Butilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	64	262 (M+H) ⁺

Preparación 11

Clorhidrato de 4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamina



10

4-(2-Metilamino-oxazol-4-il)-benzonitrilo: Se disolvió bromuro de 4-cianofenacilo (10 g, 44,6 mmol) y metilurea (6,5 g, 89,3 mmol) en DMF (125 ml). Se agitó la reacción a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexano/EtOAc (1:1, 250 ml) y se lavó con NaCl acuoso al 10% (4 x 75 ml). Se recogió la fase orgánica, se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (330 g) eluyendo con DCM/metanol (gradiente de 1:0 a 24:1), obteniendo el intermedio deseado (2,3 g, 26%). EM (EN+) *m/z*: 200,2 (M+H)⁺.

15

N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamina: Se disolvió 4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-benzonitrilo (1,6 g, 7,9 mmol) en metanol (200 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,2 g, 10,3 mmol) y cloruro de níquel (II) hexahidrato (188 mg, 0,8 mmol). Se enfrió la solución a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones borohidruro sódico (1,5 g, 39,7 mmol) durante 5 min a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de color negro resultante durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío, se diluyó el residuo con EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). Se recogió la fase orgánica, se

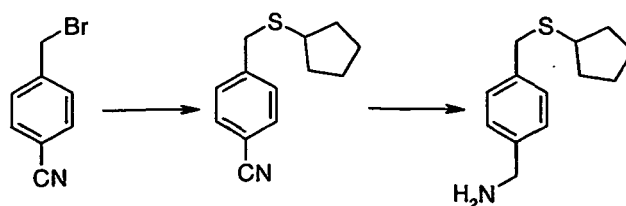
20

concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 20:1 a 3:2), obteniendo el intermedio deseado (1,6 g, 67%). EM (EN+) m/z : 204,1 (M-Boc+H)⁺.

- 5 Clorhidrato de 4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamina: Se añadió cloruro ácido 4 N en dioxano (10,5 ml) a una solución de *N*-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamina (624 mg, 1,6 mmol) en DCM (250 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 h en un matraz cerrado herméticamente. Se concentró la mezcla al vacío, dando un sólido. Se suspendió el sólido en exceso de éter dietílico y se filtró. Se recogió el sólido de color blanco, obteniendo el compuesto del título (1,48 g, 95%). EM (EN+) m/z : 204,1 (M+H)⁺.

Preparación 12

4-(Ciclopentiltiometil)-bencilamina



- 10 4-(Ciclopentiltiometil)-benzonitrilo: Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (20 ml, 40 mmol, solución 2 M en THF) a una solución de ciclopentanotiol (4,3 ml, 40 mmol) en THF anhidro (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió 4-bromometil-benzonitrilo (7,85 g, 40 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Se redujo el disolvente al vacío y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo con DCM (50 ml), se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniendo un aceite de color amarillo claro adecuado para su uso sin purificación adicional. CG-EM m/z : 217 (M+).

- 15 4-(Ciclopentiltiometil)-bencilamina: Se añadió gota a gota un complejo de borano-THF (13,6 ml, 13,6 mmol, solución 1 M en THF) a una solución de 4-(ciclopentiltiometil)-benzonitrilo (1,5 g, 6,8 mmol) en THF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente metanol y se agitó vigorosamente hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX, obteniendo el compuesto del título (0,86 g, 59%). EM (EN+) m/z : 205 (M-NH₃+H)⁺.

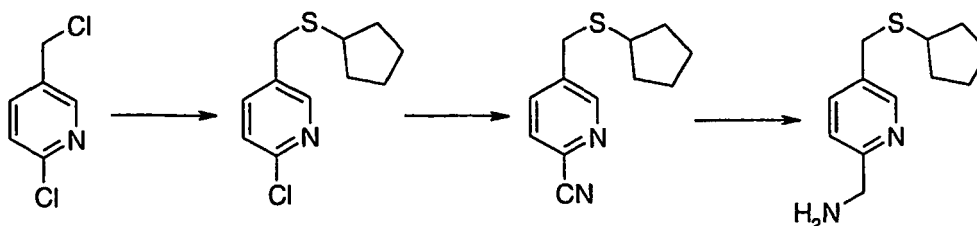
Preparación 13

- 25 El compuesto de la Preparación 13 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 12 usando 4-bromometil-benzonitrilo y el tiol apropiado. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
13		4-(Ciclohexiltiometil)-bencilamina	56	219 (M-NH ₃ +H) ⁺

Preparación 14

2-Aminometil-5-ciclopentiltiometil-piridina



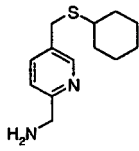
2-Cloro-5-ciclopentiltiometil-piridina: Se suspendió 2-cloro-5-clorometil-piridina (8,1 g, 45 mmol) e hidróxido potásico (10,3 g, 225 mmol) en metanol a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ciclopentil mercaptano (4,8 ml, 45 mmol), se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se concentró al vacío y se repartió el residuo entre agua (50 ml) y DCM (200 ml). Se recogió la fase orgánica, se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (330 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 49:1 a 4:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite (8,4 g, 82%). EM (IQPA+) m/z : 227 (M)+.

5-Ciclopentiltiometil-piridina-2-carbonitrilo: Se preparó la reacción en 3 matraces separados. En el matraz número 1 se suspendieron 2-cloro-5-ciclopentiltiometil-piridina (1 g, 4,4 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,78 g, 8,7 mmol) en DMF (5 ml). En el matraz número 2 se suspendieron 2-cloro-5-ciclopentiltiometil-piridina (1 g, 4,4 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,78 g, 8,7 mmol) en DMF (5 ml). En el matraz número 3 se suspendieron 2-cloro-5-ciclopentiltiometil-piridina (2 g, 8,8 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,6 g, 17,6 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó cada reacción en un matraz cerrado herméticamente a 170 °C durante 16 h. Se siguieron las reacciones por CG/EM. Se enfriaron todos los matraces de reacción a temperatura ambiente. Se combinó el contenido de los matraces y se vertió en una solución de NH_4OH (120 ml) y hexano/EtOAc (1:1, 100 ml). Se recogió la fase orgánica y se extrajo dos veces la fase acuosa con hexano/EtOAc (1:1, 100 ml). Se concentraron al vacío los extractos orgánicos combinados. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (90 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 49:1 a 4:1), obteniendo el intermedio deseado (2 g, 40%) que contenía aproximadamente material de partida al 10%. Se usó el material en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IQPA+) m/z : 218 (M)+.

2-Aminometil-5-ciclopentiltiometil-piridina: Se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (6,9 ml, 13,7 mmol, solución 2 M en THF) a una solución de 5-ciclopentiltiometil-piridina-2-carbonitrilo (1 g, 4 mmol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la solución al vacío, se disolvió el residuo en cloroformo (50 ml), se añadió etilendiamina (0,72 g, 12 mmol) y se agitó a 50 °C durante 1 h. Se lavó la mezcla con agua (10 ml), se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía SCX seguido de cromatografía sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (gradiente de 1:0 a 9:1), obteniendo el compuesto del título (0,24 g, 27%). EM (EN+) m/z : 223,1 (M+H)+.

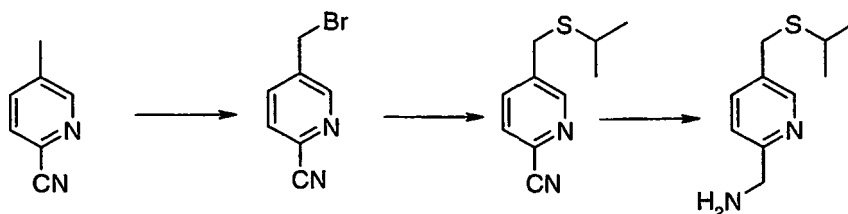
Preparación 15

El compuesto de la Preparación 15 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 14 usando 2-cloro-5-clorometil-piridina y ciclohexil mercaptano. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
15		2-Aminometil-5-ciclohexiltiometil-piridina	8	237,1 (M+H)+

Preparación 16

2-Aminometil-5-iso-propiltiometil-piridina



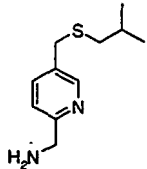
5-Bromometil-piridina-2-carbonitrilo: Se añadió AIBN (0,25 g, 1,5 mmol) a una suspensión de 5-metil-piridina-2-carbonitrilo (2,5 g, 21,1 mmol) y NBS (3,7 g, 21,1 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió AIBN (3 x 0,25 g, 3 x 1,5 mmol) a la reacción en 0,25 g porciones cada hora durante 3 h. Se agitó la mezcla resultante durante una hora más a reflujo. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml). Se recogió la fase orgánica, se concentró al vacío y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (330 g) eluyendo con DCM, obteniendo el intermedio deseado (1,8 g, 44%). EM (EN+) m/z : 199 (M+2)+.

5-iso-Propiltiometil-piridina-2-carbonitrilo: Se añadió 2-propanotiol (0,53 ml, 5,6 mmol) a una suspensión de 5-bromometil-piridina-2-carbonitrilo (1,1 g, 5,6 mmol) y carbonato de cesio (1,8 g, 5,6 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con hexano/EtOAc (1:1, 100 ml) y se lavó con NaCl acuoso al 5% (3 x 30 ml). Se recogió la fase orgánica, se concentró al vacío y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 20:1 a 7:3), obteniendo el intermedio deseado (0,83 g, 77%). EM (EN+) m/z : 193,2 (M+H)⁺.

2-Aminometil-5-iso-propiltiometil-piridina: Se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (6,5 ml, 12,9 mmol, solución 2 M en THF) a una solución de 5-iso-propiltiometil-piridina-2-carbonitrilo (0,83 g, 4,3 mmol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió HCl acuoso 5 N (2 ml) y se agitó durante 2 h. Se concentró al vacío, obteniendo la sal clorhidrato. Se eluyó el compuesto a través de una columna SCX, obteniendo la base libre. Se disolvió el residuo resultante en DCM (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (0,3 g, 36%). EM (EN+) m/z : 197,3 (M+H)⁺.

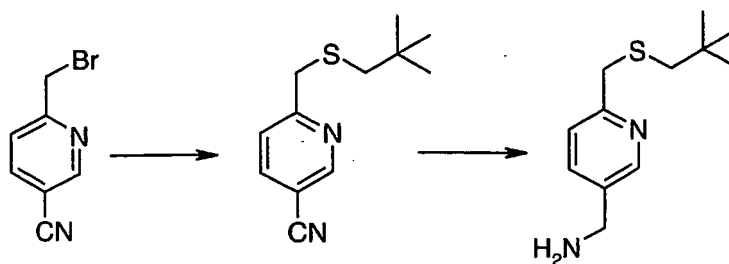
Preparación 17

El compuesto de la Preparación 17 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 16 usando 5-bromometil-piridina-2-carbonitrilo y 2-metil-propanotiol. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
17		2-Aminometil-5-(2-metil-propil)tiometil-piridina	4	211,2 (M+H) ⁺

Preparación 18

3-Aminometil-6-[(2,2-dimetilpropil)tiometil]-piridina

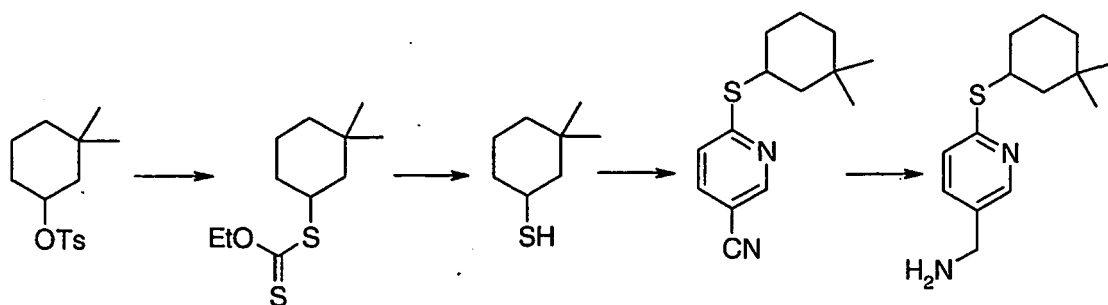


6-[(2,2-Dimetilpropil)tiometil]piridina-3-carbonitrilo: A una solución de 2,2-dimetilpropiltiol (0,782 g, 7,32 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió terc-butoxido potásico (0,82 g, 7,32 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 6-bromometil-piridina-3-carbonitrilo (1,2 g, 6,1 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (9:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (0,5 g, 37%).

3-Aminometil-6-[(2,2-dimetilpropil)tiometil]-piridina: A una suspensión de níquel Raney (0,5 g, 50% en agua) en etanol (100 ml) se le añadió una solución de 6-[(2,2-dimetilpropil)tiometil]-piridina-3-carbonitrilo (1 g) en etanol (10 ml) seguido de amoníaco acuoso (0,88 M, 5 ml) y se hidrogenó la mezcla en un agitador Parr a 413,69 kPa (60 psi) durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de Celite® lavando la torta de filtro con etanol (50 ml). Se eliminó el disolvente al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,07 g, 100%).

Preparación 19

3-Aminometil-6-[(3,3-dimetilciclohexil)tio]-piridina



Ditiocarbonato de S-(3,3-dimetilciclohexil)-O-etilo: A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3,3-dimetilciclohexilo (10 g, 35,4 mmol) [preparado siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 4716] en DMF (100 ml) se le añadió etil xantato potásico (11,3 g, 70,8 mmol) y se calentó a 50 °C durante 48 h. Se enfrió la mezcla y se diluyó con éter dietílico (500 ml), se lavó con agua (3 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/éter dietílico (20:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (4 g, 49%).

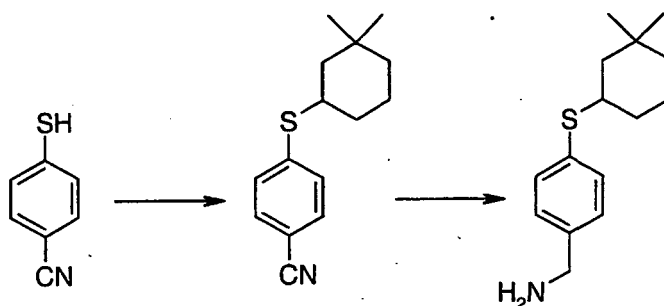
3,3-Dimetilciclohexanotiol: A una solución de ditiocarbonato de S-(3,3-dimetilciclohexil)-O-etilo (4 g, 17,2 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió etilendiamina (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se trató la solución con HCl acuoso 2 N (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, mientras se mantuvo la temperatura del baño de agua por debajo de 25 °C, obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (2 g, 80%).

6-[(3,3-Dimetilciclohexil)tio]-piridina-3-carbonitrilo: Se añadió terc-butóxido potásico (777 mg, 6,94 mmol) a una solución de 3,3-dimetilciclohexanotiol (1 g, 6,94 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 6-cloro-nicotinonitrilo (547 mg, 3,96 mmol) y se calentó la solución a 60 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (9:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo, dando un sólido de color blanco (0,37 g, 38%).

3-Aminometil-6-[(3,3-dimetilciclohexil)tio]-piridina: A una suspensión de Níquel Raney (0,2 g, 50% en agua) en etanol (35 ml) se le añadió una solución de 6-[(3,3-dimetilciclohexil)tio]-piridina-3-carbonitrilo (0,37 g, 1,5 mmol) en etanol (5 ml) seguido de amoníaco acuoso (0,88 M, 2 ml) y se hidrogenó la mezcla en un agitador Parr a 413,69 kPa (60 psi) durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de Celite® lavando la torta de filtro con etanol. Se eliminó el disolvente al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (0,2 g, 53%).

Preparación 20

4-[(3,3-Dimetilciclohexil)tio]-benclamina

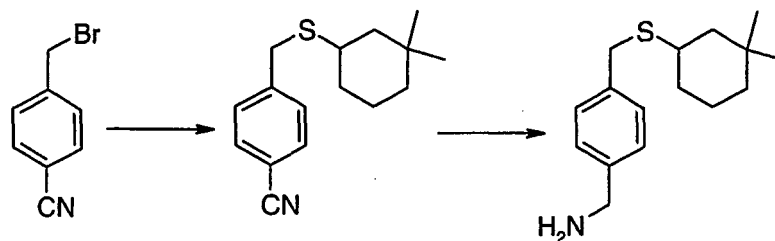


4-[(3,3-Dimetilciclohexil)tio]-benzonitrilo: A una solución de 4-cianotiofenol (1 g, 7,4 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió tosilato de 3,3-dimetilciclohexilo (2,06 g, 7,4 mmol) y carbonato potásico (3,06 g, 22,2 mmol), y se calentó a 60 °C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (9:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo (0,35 g, 20%).

4-[(3,3-Dimetilciclohexil)tio]-bencilamina: A una suspensión de Níquel Raney (0,2 g, 50% en agua) en etanol (35 ml) se le añadió una solución de 4-[(3,3-dimetilciclohexil)-tio]-benzonitrilo (0,35 g, 1,43 mmol) en etanol (5 ml) seguido de amoníaco acuoso (0,88 M, 2 ml) y se hidrogenó la mezcla en un agitador Parr a 413,69 kPa (60 psi) durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de Celite® lavando la torta de filtro con etanol. Se eliminó el disolvente al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,24 g, 67%).

Preparación 21

4-[(3,3-Dimetilciclohexil)tiometil]-bencilamina

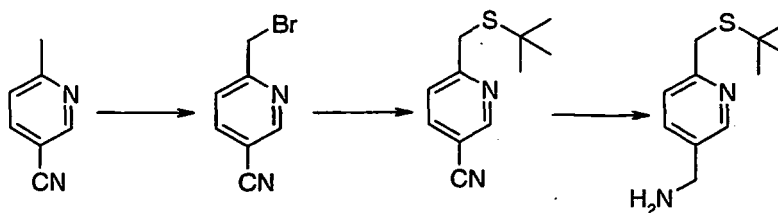


4-[(3,3-Dimetilciclohexil)tiometil]-benzonitrilo: A una solución de 3,3-dimetilciclohexanotiol (0,6 g, 4,16 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió carbonato potásico (1,72 g, 12,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de 4-cianobencilo (816 mg, 4,16 mmol) y se agitó la suspensión durante 18 h. Se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (10:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (0,4 g, 37%).

4-[(3,3-Dimetilciclohexil)tiometil]-bencilamina: A una suspensión de Níquel Raney (0,25 g, 50% en agua) en etanol (40 ml) se le añadió una solución de 4-[(3,3-dimetilciclohexil)tiometil]-benzonitrilo (0,4 g, 1,54 mmol) en etanol (5 ml) seguido de amoníaco acuoso (0,88 M, 2,5 ml) y se hidrogenó la mezcla en un agitador Parr a 413,69 kPa (60 psi) durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de Celite® lavando la torta de filtro con etanol. Se eliminó el disolvente al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (0,4 g, 100%).

Preparación 22

3-Aminometil-6-(terc-butiltio)metil-piridina

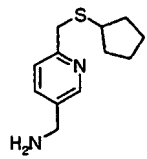
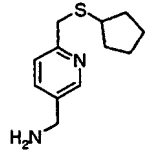


6-Bromometil-piridin-3-carbonitrilo: Se disolvió 6-metil-nicotinonitrilo (2 g, 17 mmol) y NBS (3,01 g, 17 mmol) en DCE anhidro (56 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió AIBN (277 mg, 1,7 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 1,5-2 h. Se añadió otro extracto de AIBN (277 mg, 1,7 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 1-2 h más. Después, se añadió un tercer extracto de AIBN (277 mg, 1,7 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 1-2 h más. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DCM, se añadió gel de sílice y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con ciclohexano/EtOAc (gradiente de 98:2 a 7:3 durante 55 min, 40 ml/min) para aislar el intermedio deseado (2 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco que se volvió de color rojo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente. EM (EN+) m/z : 199 ($M+2$)⁺.

6-(terc-Butiltio)metil-piridin-3-carbonitrilo: Se disolvió 6-bromometil-piridina-3-carbonitrilo (6,2 g, 31,4 mmol) en DMF anhidra (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió terc-butiltiol (5,32 ml, 47,2 mmol) seguido de carbonato de cesio (15,3 g, 47,2 mmol) y se agitó la suspensión resultante durante una noche. Se disolvió la mezcla de reacción en DCM (200 ml) y se añadió agua (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 200 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 . Se filtraron, se añadió gel de sílice y se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con ciclohexano/EtOAc (gradiente de 98:2 a 65:35), obteniendo el material deseado en forma de un sólido de color amarillo (4,92 g, 76%). EM (EN+) m/z : 207 ($M+H$)⁺.

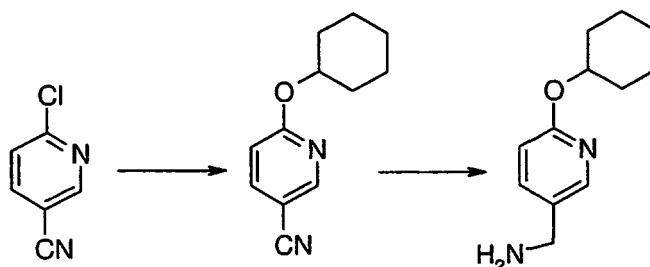
3-Aminometil-6-(terc-butiltio)metil-piridina: Se disolvió 6-(terc-butiltio)metilpiridina-3-carbonitrilo (4,9 g, 23,8 mmol) en THF anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió un complejo de borano-THF (71,3 ml, 71,3 mmol, solución 1 M en THF). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en HCl acuoso 2 N enfriado con hielo (200 ml) y se agitó la solución resultante durante 4 h. Se concentró al vacío, se recogió el sólido resultante con una cantidad mínima de metanol y se filtró a través de una columna SCX-2 eluyendo con metanol seguido de amoniaco 3 N en metanol, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,8 g, 77%). EM (EN+) m/z: 211 (M+H)⁺.

Los compuestos de las Preparaciones 23-24 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 22 usando 6-bromometil-piridina-3-carbonitrilo y el tiol apropiado. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
23		3-Aminometil-6-(ciclopentiltio)metil-piridina	46	223 (M+H) ⁺
24		3-Aminometil-6-(ciclohexiltio)metil-piridina	52	237 (M+H) ⁺

Preparación 25

3-Aminometil-6-ciclohexiloxi-piridina

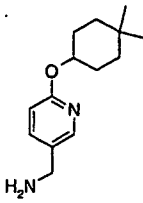


6-Ciclohexiloxi-piridina-3-carbonitrilo: Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (3,9 ml, 7,93 mmol, solución 2 M en THF) a una solución de ciclohexanol (824 ml, 7,93 mmol) en THF (10 ml). Se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se añadió una solución de 6-cloro-nicotinonitrilo (1 g, 7,2 mmol) en THF anhidro (5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se interrumpió la reacción mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,04 g, 71%).

3-Aminometil-6-ciclohexiloxi-piridina: Se disolvió 6-ciclohexiloxi-piridina-3-carbonitrilo (1 g, 5 mmol) en THF anhidro (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió un complejo de borano-THF (15 ml, 15 mmol, solución 1 M en THF) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en HCl acuoso 5 N enfriado con hielo (50 ml) y se agitó la solución resultante durante 4 h. Se concentró al vacío, se recogió el sólido resultante con una cantidad mínima de metanol y se filtró a través de una columna SCX-2 eluyendo con metanol seguido de amoniaco 3 N en metanol, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (621 mg, 62%). EM (EN+) m/z: 207 (M+H)⁺.

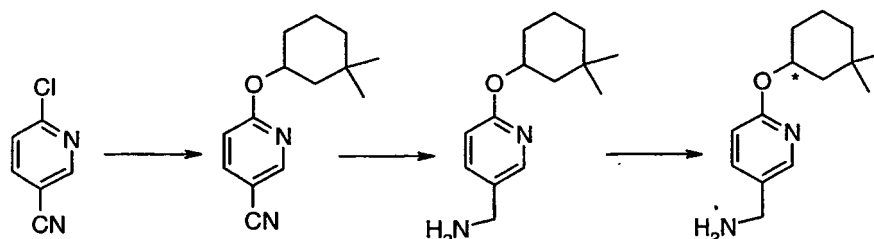
Preparación 26

El compuesto de la Preparación 26 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 25 usando 6-cloro-nicotinonitrilo y 4,4-dimetil-ciclohexanol. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z	e.e. (%)
26		3-Aminometil-6-(4,4-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina	40	235 (M+H) ⁺	

Preparaciones 27 y 28

3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina, Isómero 1 y 3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina, Isómero 2



5

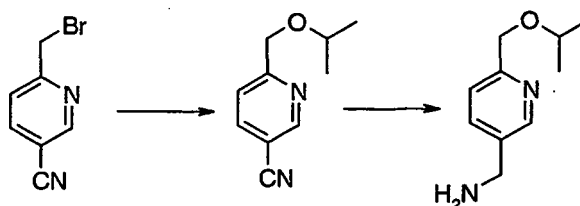
6-(3,3-Dimetil-ciclohexiloxi)-piridina-3-carbonitrilo: Se disolvió 3,3-dimetilciclohexanol (6 g, 47 mmoles) en THF anhidro (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (23,4 ml, 47 mmol, solución 2 M en THF) a esta solución y se agitó a -78 °C durante 30 min antes de elevar a la temperatura ambiente. Se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió una solución de 2-cloro-5-cianopiridina (7,1 g, 51,7 mmoles) en THF anhidro (20 ml) y se agitó durante una noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (200 ml). Se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1), proporcionando el intermedio deseado en forma de un sólido (9,14 g, 84%). EM (EN+) m/z : 231,1 (M+H)⁺.

(±)-3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina: Se disolvió 6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-carbonitrilo (9,14 g, 39,7 mmoles) en THF (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió un complejo de borano-THF (119 ml, 119 mmol, solución 1 M en THF). Se agitó la solución resultante durante una noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió lentamente la mezcla de reacción a una mezcla de HCl acuoso 5 N (100 ml) y THF (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 2 h. Se concentró al vacío y se recogió el residuo en una cantidad mínima de metanol para la filtración a través de una columna SCX-2 (10 g) eluyendo con metanol seguido de amoníaco 3 N en metanol, obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite (5,85 g, 63%). EM (EN+) m/z : 207 (M+H)⁺.

3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina, Isómero 1 y 3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina, Isómero 2: Se separaron los enantiómeros de (±)-3-aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Instrumento: Berger SFC Multigram; Columna: columnas 2 x AD-H en serie, 21,2 x 250 mm cada una; caudal: 40 ml/min; fase móvil: metanol al 12% con dimetiletilamina al 0,2%/CO₂ al 88%). 3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina, Isómero 1 [EM (EN+) m/z : 235 (M+H)⁺, e.e. = 99%]; 3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina, Isómero 2 [EM (EN+) m/z : 235 (M+H)⁺, e.e. = 96%].

Preparación 29

3-Aminometil-6-(iso-propoxi)metil-piridina



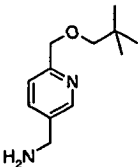
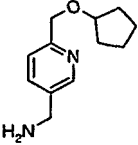
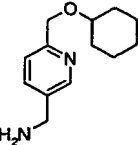
30

- 5 6-(iso-Propoxi)metil-piridina-3-carbonitrilo: Se añadió iso-propanol (2,2 g, 25 mmol) y sulfato de tetrabutilamonio (28 mg, 0,08 mmol) a una solución de hidróxido potásico (7,1 g, 127 mmol) en agua (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 6-bromometil-piridina-3-carbonitrilo (1 g, 5,08 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) y se extrajo con DCM (15 ml). Se filtró a través de una frita separadora de fases IST® para separar la fase orgánica y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido cristalino (0,4 g, 45%). EM (EN+) m/z: 177 (M+H)⁺.

- 10 3-Aminometil-6-(iso-propoxi)metil-piridina: Se añadió una solución de complejo de borano-THF (4,5 ml, 4,54 mmol, solución 1 M en THF) a 6-(iso-propoxi)metil-piridina-3-carbonitrilo puro (0,4 g, 2,27 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a reflujo. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se añadió HCl acuoso 2 N (10 ml) hasta que cesó el desprendimiento de gas y después se concentró al vacío. Se disolvió la mezcla en bruto en metanol y se filtró a través de una columna SCX-2 eluyendo con metanol seguido de amoníaco 3 N en metanol, obteniendo el compuesto del título (190 mg, 46%).

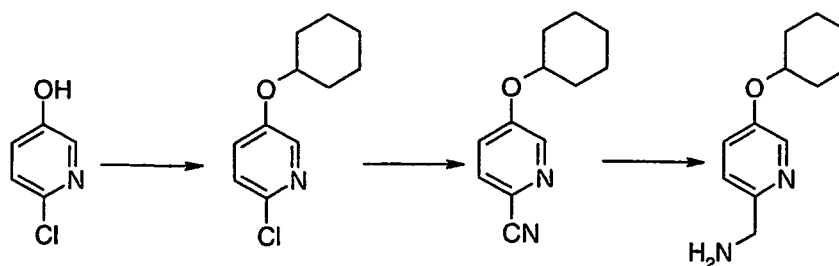
Preparaciones 30-32

- 15 Los compuestos de las Preparaciones 30-32 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 29 usando 6-bromometil-piridina-3-carbonitrilo y el alcohol apropiado. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
30		3-Aminometil-6-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]-piridina	20	209 (M+H) ⁺
31		3-Aminometil-6-(ciclopentiloxi)metil-piridina	14	207 (M+H) ⁺
32		3-Aminometil-6-(ciclohexiloxi)metil-piridina	12	221 (M+H) ⁺

Preparación 33

- 20 2-Aminometil-5-ciclohexiloxi-piridina



- 25 6-Cloro-3-ciclohexiloxi-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 6-cloro-piridin-3-ol (2,5 g, 19,3 mmol), ciclohexanol (1,93 g, 19,3 mmol), tri-n-butilfosfina (5,07 g, 25,1 mmol) y ADDP (6,32 g, 25,1 mmol) a benceno (100 ml) y THF (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (400 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 98:2),

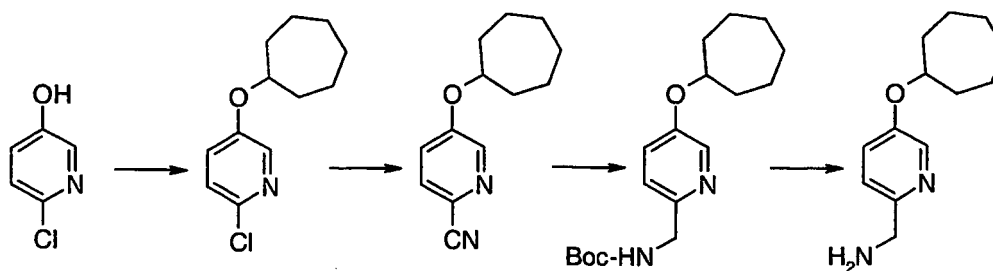
obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (1,8 g, 58%). EM (IQPA+) m/z : 212 (M+H)⁺.

5-Ciclohexiloxi-piridina-2-carbonitrilo: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 6-cloro-3-ciclohexiloxi-piridina (1,5 g, 7,1 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,89 g, 21 mmol) a NMP (15 ml). Se calentó la mezcla a 180 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió cianuro de cobre (I) (0,63 g, 7,1 mmol). Se calentó la mezcla a 180 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con NH₄OH acuoso 5 N y se extrajo con DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con más cantidad de DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (500 g) eluyendo con hexano/EtOAc (20:1), obteniendo el intermedio deseado (820 mg, 57%). EM (EN+) m/z : 203 (M+H)⁺.

2-Aminometil-5-ciclohexiloxi-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (20,3 ml, 40,6 mmol, solución 2 M en THF) a una solución de 5-ciclohexiloxi-piridina-2-carbonitrilo (0,82 g, 4,06 mmol) en THF (800 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, se añadieron metanol (15 ml) y HCl concentrado (2 ml). Se agitó durante 2 h, y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en K₂CO₃ acuoso saturado. Se extrajo con DCM y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (0,3 g, 36%). EM (EN+) m/z : 207 (M+H)⁺.

Preparación 34

2-Aminometil-5-cicloheptiloxi-piridina



6-Cloro-3-cicloheptiloxi-piridina: Se añadieron 6-cloro-piridin-3-ol (2 g, 15,4 mmol), cicloheptanol (1,93 g, 17 mmol), tri-n-butilfosfina (4,67 ml, 19,3 mmol) y ADDP (4,87 g, 19,3 mmol) a THF (60 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó con EtOAc (50 ml), se añadió agua (50 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1 durante 1,25 h, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (2,36 g, 68%). EM (IQPA+) m/z : 226 (M+H)⁺.

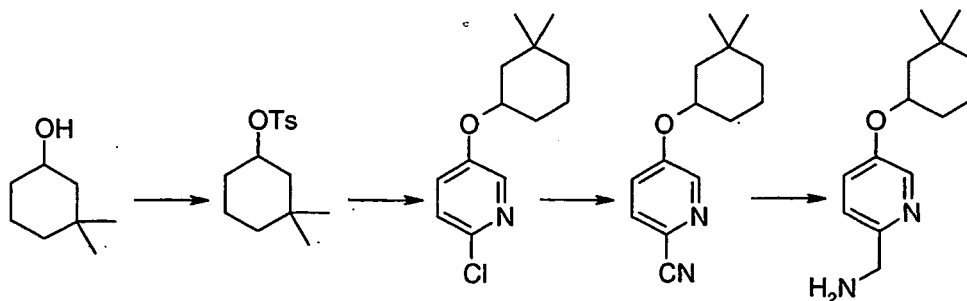
5-Cicloheptiloxi-piridina-2-carbonitrilo: Se añadieron 6-cloro-3-cicloheptiloxi-piridina (2,35 g, 10,4 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,16 g, 13,1 mmol) a NMP (25 ml). Se calentó la mezcla a 190 °C y se agitó durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron agua (50 ml) y éter dietílico (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (45 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1 durante 60 min, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (1,21 g, 54%). EM (IQPA+) m/z : 217 (M+H)⁺.

2-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-5-cicloheptiloxi-piridina: Se añadieron 5-cicloheptiloxi-piridina-2-carbonitrilo (1,6 g, 7,33 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (3,17 g, 14,7 mmol) y Pd al 10%/C (100 mg) a etanol (25 ml). Se burbujeó hidrógeno (a través de un globo) a través de la solución agitada vigorosamente durante 8 h y a presión estática durante una noche. Se filtró la mezcla a través de polvo de celulosa (20 µm) y se aclaró con etanol. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (45 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (de 1:0 a 4:1 durante 30 min, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (1,91 g, 81%). EM (IQPA+) m/z : 321 (M+H)⁺.

2-Aminometil-5-cicloheptiloxi-piridina: Se disolvió 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-5-cicloheptiloxi-piridina (1,9 g, 5,95 mmol) en metanol (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se burbujeó cloruro ácido a través de la solución agitada vigorosamente durante 30 min. Se evaporó al vacío y se repartió el residuo entre NaOH acuoso 3 N (10 ml) y DCM (20 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (941 mg, 72%). EM (IQPA+) m/z : 221 (M+H)⁺.

Preparación 35

2-Aminometil-5-(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridina



4-Metilbencenosulfonato de 3,3-dimetilciclohexilo: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3,3-dimetilciclohexanol (1 g, 9,75 mmol), DMAP (238 mg, 1,95 mmol), trietilamina (2,70 ml, 19,5 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (2,045 g, 10,72 mmol) a DCM (25 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (45 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1 durante 60 min, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (1,93 g, 70%). EM (IQPA+) m/z: 283 (M+H)⁺.

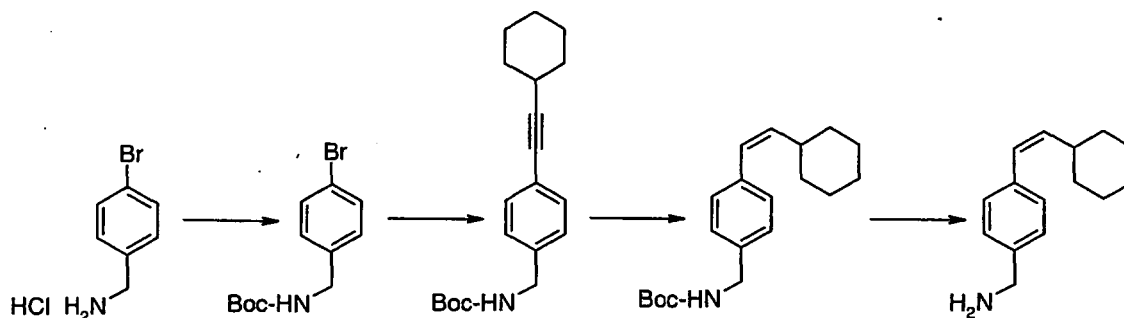
6-Cloro-3-(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 4-metilbencenosulfonato de 3,3-dimetilciclohexilo (1,2 g, 4,25 mmol), 6-cloro-piridin-3-ol (0,5 g, 3,86 mmol) e hidróxido potásico (238 mg, 4,25 mmol) a DMF (10 ml). Se calentó la mezcla a 60 °C y se agitó durante una noche. Se añadieron agua (20 ml) y éter dietílico (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (de 1:0 a 1:1 durante 60 min, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (728 mg, 79%). EM (IQPA+) m/z: 240 (M+H)⁺.

5-(3,3-Dimetilciclohexiloxi)-piridina-2-carbonitrilo: Se añadieron 6-cloro-3-(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridina (1,1 g, 4,59 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,23 g, 13,8 mmol) a NMP (20 ml). Se calentó la mezcla a 190 °C y se agitó durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron agua (30 ml) y éter dietílico (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1 durante 60 min, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (412 mg, 39%). EM (IQPA+) m/z: 231 (M+H)⁺.

2-Aminometil-5-(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio (264 mg, 6,95 mmol) a THF (15 ml) a 0 °C. Se añadió una solución de 5-(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridina-2-carbonitrilo (0,4 g, 1,74 mmol) en THF (5 ml), se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió cuidadosamente agua (0,3 ml). Se añadieron éter dietílico (25 ml), NaOH acuoso 3 N (0,3 ml) y agua (0,9 ml), y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró el residuo sólido y se concentró el filtrado al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (360 mg, 88%). EM (IQPA+) m/z: 235 (M+H)⁺.

Preparación 36

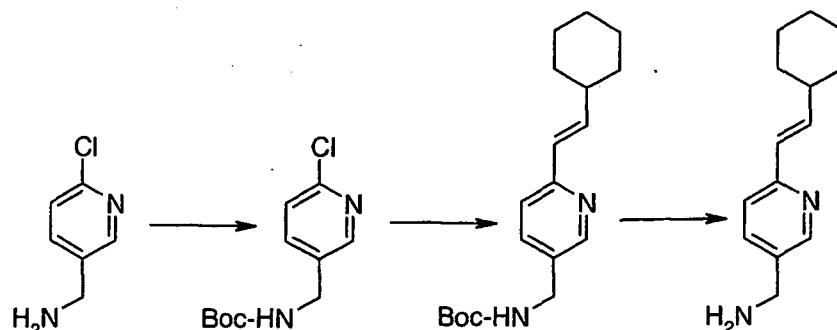
(Z)-4-(2-Ciclohexilvinil)-bencilamina



- 5 N-(terc-Butoxicarbonil)-4-bromo-bencilamina: Se suspendió clorhidrato de 4-bromo-bencilamina (25 g, 112,6 mmol) en DCM (400 ml). Se añadieron trietilamina (31,4 ml, 225,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (24,55 g, 112,6 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se lavó la mezcla con agua, se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo un sólido. Se lavó el sólido con hexano, se filtró y se secó, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (31,735 g, 99%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 230 $[\text{M}-(\text{t-Bu})+\text{H}]^+$.
- 10 N-(terc-Butoxicarbonil)-4-ciclohexiletinil-bencilamina: Se añadió ciclohexilacetileno (1,1 ml, 8,4 mmol) a una suspensión de N-(terc-butoxicarbonil)-4-bromo-bencilamina (2 g, 6,9 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (147 mg, 0,2 mmol), yoduro de cobre (I) (67 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 9,7 mmol) en DMF (7 ml). Se agitó la reacción en un matraz cerrado herméticamente a 110 °C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y hexano/EtOAc (1:1, 100 ml). Se filtró la mezcla bifásica a través de Celite®, se recogió la fase orgánica y se lavó con NaCl acuoso al 5% (3 x 30 ml). Se concentró la fase orgánica al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 20:1 a 3:2), obteniendo el intermedio deseado (0,75 g, 34%). EM (EN+) m/z : 258 $[\text{M}-(\text{t-Bu})+\text{H}]^+$.
- 15 (Z)-N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(2-ciclohexilvinil)-bencilamina: Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-ciclohexiletinil-bencilamina (0,5 g, 1,6 mmol) en EtOAc (20 ml). Se transfirió la solución a un recipiente a presión y se hidrogenó a 206,84 kPa (30 psi) durante 3 h en presencia de paladio al 5% sobre carbonato de calcio (contaminado con plomo al 3,5%, 0,25 g). Se filtró el catalizador a través de Celite®, se lavó la torta de filtro con exceso de EtOAc seguido de exceso de DCM y se concentró el filtrado al vacío, dando un aceite (el análisis por HPLC mostró material de partida todavía presente). Se disolvió de nuevo el aceite en EtOAc (20 ml). Se transfirió la solución a un recipiente a presión y se hidrogenó el contenido a 206,84 kPa (30 psi) durante 2 h en presencia de paladio al 5% sobre carbonato de calcio (contaminado con plomo al 3,5%, 0,25 g). Se filtró el catalizador a través de Celite®, se lavó la torta de filtro con exceso de EtOAc seguido de exceso de DCM y se concentró el filtrado al vacío, dando un aceite (el análisis por HPLC mostró que el material de partida se había consumido). Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,49 g). EM (EN+) m/z : 260,2 $[\text{M}-(\text{t-Bu})+\text{H}]^+$.
- 20 (Z)-4-(2-Ciclohexilvinil)-bencilamina: Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de (Z)-N-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-ciclohexilvinil)-bencilamina (0,49 g, 1,5 mmol) en DCM (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró al vacío y se purificó el residuo por cromatografía SCX, obteniendo el compuesto del título (0,3 g, 87%, se estimó un 10% de alcano presente). Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 199,3 $(\text{M}-\text{NH}_3+\text{H})^+$.
- 25
- 30

Preparación 37

(E)-3-Aminometil-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina



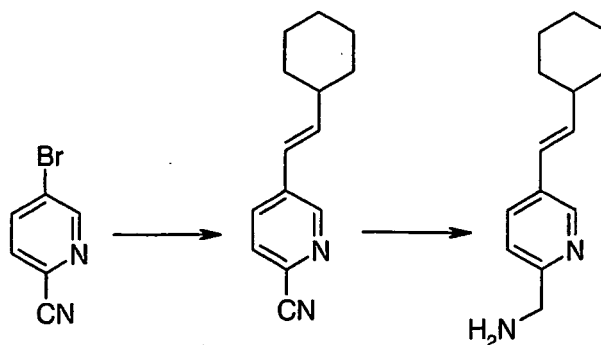
3-(*tert*-Butoxicarbonilamino-metil)-6-cloropiridina: Se disolvió 3-aminometil-6-cloropiridina (1,65 g, 11,57 mmol) en DCM (58 ml) y se añadió trietilamina (2,42 ml, 17,26 mmol) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,03 g, 13,88 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo por etapas con hexano/EtOAc (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min y 85:15 durante 5 min; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (2,41 g, 86%). EM (IQPA+) *m/z*: 187 [M-(*t*-Bu)+H]⁺.

(E)-3-(*tert*-Butoxicarbonilamino-metil)-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina: Se combinaron 3-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-6-cloropiridina (1,42 g, 5,85 mmol), ácido 2-ciclohexilvinil borónico (1,35 g, 8,78 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con DCM (239 mg, 0,293 mmol), y Na₂CO₃ acuoso 2 M (9,65 ml, 19,2 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml). Se purgó la solución resultante con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 90 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo por etapas con hexano/EtOAc (1:0 durante 5 min, 49:1 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min y 85:15 durante 5 min; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (1,3 g, 70%). EM (IQPA+) *m/z*: 317 (M+H)⁺.

(E)-3-Aminometil-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina: Se disolvió (E)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina (1,3 g, 4,11 mmol) en EtOAc (60 ml) y se burbujó cloruro ácido a través de la solución durante 20 min. Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío y se disolvió el sólido resultante en agua. Se ajustó el pH a 9-11 con K₂CO₃ acuoso al 20% y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título (0,78 g, 88%). EM (IQPA+) *m/z*: 217 (M+H)⁺.

Preparación 38

(E)-2-Aminometil-5-(2-ciclohexilvinil)-piridina



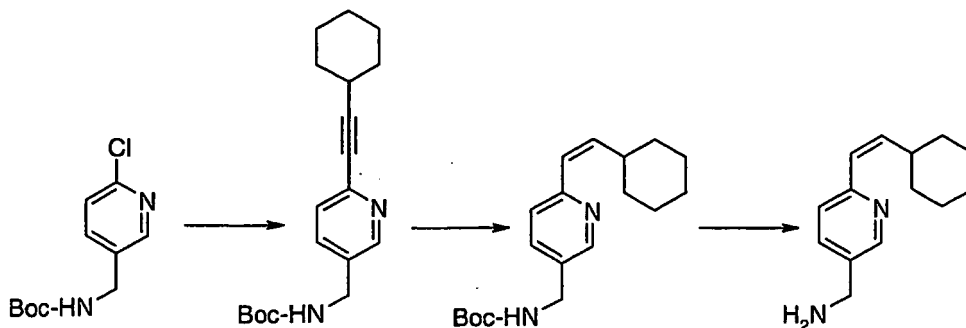
(E)-5-(2-Ciclohexilvinil)-piridina-2-carbonitrilo: Se combinó una mezcla de 5-bromo-2-ciano-piridina (2 g, 10,93 mmol), ácido 2-ciclohexilvinil borónico (2,52 g, 16,39 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con DCM (446 mg, 0,546 mmol) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (18,2 ml, 36,07 mmol) en 1,4-dioxano (110 ml). Se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante una noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre

EtOAc y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo por etapas con hexano/EtOAc (1:0 durante 5 min, 49:1 durante 5 min y 19:1 durante 5 min; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (1,76 g, 76%). EM (IQPA+) m/z: 213 (M+H)⁺.

- 5 (E)-2-Aminometil-5-(2-ciclohexilvinil)-piridina: Se enfrió una solución agitada de (E)-5-(2-ciclohexilvinil)-piridin-2-carbonitrilo (1,76 g, 8,3 mmol) en THF (55 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (1,26 g, 33,2 mmol) y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la mezcla de reacción con la adición secuencial de agua (1,26 ml), NaOH acuoso al 15% (1,26 ml) y agua (3 x 1,26 ml), y se agitó durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo por etapas con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol: NH_4OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 49:1 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 93:7 durante 5 min y 9:1 durante 5 min; 50 ml/min), obteniendo el compuesto del título (608 mg, 34%). EM (IQPA+) m/z: 217 (M+H)⁺.

Preparación 39

- 15 (Z)-3-Aminometil-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina



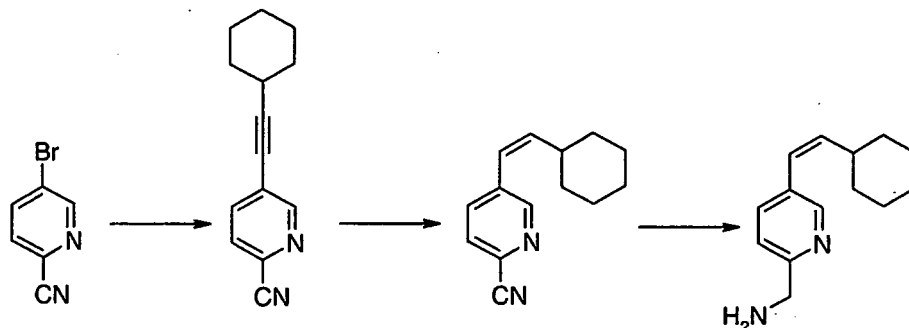
- 20 3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-ciclohexiletinil-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-cloropiridina (1 g, 4,12 mmol), ciclohexilacetileno (0,446 g, 4,12 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (578 mg, 0,824 mmol), yoduro de cobre (I) (157 mg, 0,824 mmol) y trietilamina (8,6 ml, 6,18 mmol) a THF (20 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 6:1 durante 1,25 h, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (0,71 g, 55%). EM (IQPA+) m/z: 215 (M-Boc+H)⁺.

- 30 (Z)-3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina: Se añadió 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-ciclohexiletinil-piridina (0,7 g, 2,21 mmol) y catalizador de Lindlar (0,1 g) a EtOAc (20 ml). Se burbujeó hidrógeno (a través de un globo) a través de la mezcla durante 2 h y se agitó en una atmósfera estática de hidrógeno durante una noche. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1 durante 1,25 h, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (0,21 g, 30%) y material de partida (0,42 g, 60%). Se repitió la reacción en el material de partida recuperado, obteniendo el intermedio deseado (242 mg, 57%; 452 mg en total, rendimiento total del 64%). EM (IQPA+) m/z: 217 (M-Boc+H)⁺.

- 35 (Z)-3-Aminometil-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina: Se añadió (Z)-3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-(2-ciclohexilvinil)-piridina (0,42 g, 1,33 mmol) a metanol (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se burbujeó hidrógeno cloruro en la solución hasta que se saturó, y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío y se repartió el residuo entre NaOH acuoso 3 N (30 ml) y DCM (30 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,89 g, 80%). EM (IQPA+) m/z: 217 (M+H)⁺.

Preparación 40

(Z)-2-Aminometil-5-(2-ciclohexilvinil)-piridina



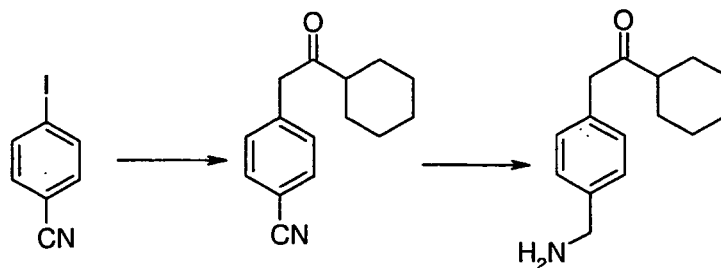
5-Ciclohexiletilnil-piridina-2-carbonitrilo: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5-bromo-2-ciano-piridina (1,5 g, 8,2 mmol), ciclohexilacetileno (0,887 g, 8,2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (575 mg, 0,82 mmol), yoduro de cobre (I) (234 mg, 1,23 mmol) y trietilamina (11,4 ml, 82 mmol) a THF (50 ml). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante 4 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1 durante 1,25 h, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (1,28 g, 74%). EM (IQPA+) m/z : 211 (M^+H^+).

(Z)-5-(2-Ciclohexilvinil)-piridina-2-carbonitrilo: Se añadieron 5-ciclohexiletilnil-piridina-2-carbonitrilo (1,4 g, 4,16 mmol) y catalizador de Lindlar (0,5 g) a EtOAc (20 ml). Se burbujeó hidrógeno (a través de un globo) a través de la mezcla durante 2 h y se agitó en una atmósfera estática de hidrógeno durante una noche. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1 durante 1,25 h, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (0,89 g, 80%). EM (IQPA+) m/z : 213 (M^+H^+).

(Z)-2-Aminometil-5-(2-ciclohexilvinil)-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio (965 mg, 25,4 mmol) a THF (20 ml) a 0 °C. Se añadió una solución de (Z)-5-(2-ciclohexilvinil)-piridin-2-carbonitrilo (1,8 g, 1,74 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió cuidadosamente agua (0,95 ml). Se añadieron éter dietílico (125 ml), NaOH acuoso 3 N (0,95 ml) y agua (2,85 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró el residuo sólido y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,49 g, 30%). EM (IQPA+) m/z : 217 (M^+H^+).

Preparación 41

4-(2-Ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamina

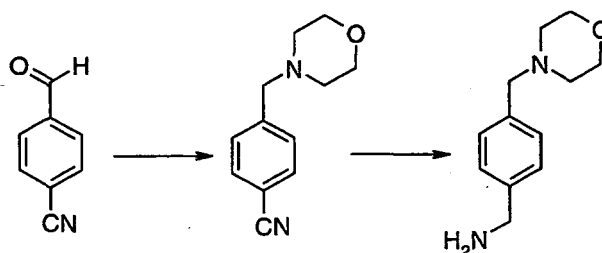


4-(2-Ciclohexil-2-oxo-etil)-benzonitrilo: Se añadieron 4-yodobenzonitrilo (1,0 g, 4,37 mmol) y 1-ciclohexil-etanona (717 mg, 5,68 mmol) a una suspensión de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (60 mg, 0,065 mmol), BINAP (98 mg, 0,157 mmol) y *tert*-butóxido sódico (546 mg, 5,68 mmol) en THF anhidro (26 ml). Se calentó la mezcla a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 6 h, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (60 mg, 0,065 mmol), BINAP (98 mg, 0,157 mmol), *tert*-butóxido sódico (294 mg, 3,06 mmol) y 1-ciclohexil-etanona (386 mg, 3,06 mmol) y se dejó en agitación la mezcla a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (92:8), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo (902 mg, 91%).

4-(2-Ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamina: Se burbujeó nitrógeno durante 10 min a una solución de 4-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-benzonitrilo (478 mg, 2,10 mmol) en metanol (80 ml) con HCl concentrado (5 gotas). Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 96 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró al vacío, obteniendo la sal clorhidrato del compuesto del título. Se lavó con éter dietílico/hexano (1:1) y se filtró el sólido de color blanco. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (145 mg, 30%). EM (EN+) *m/z*: 232 (M+H)⁺.

Preparación 42

10 4-(Morfolin-4-ilmetil)-bencilamina

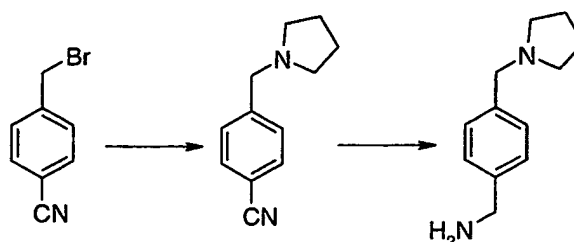


15 4-(Morfolin-4-ilmetil)-benzonitrilo: Se disolvieron 4-cianobenzaldehído (5 g, 38,1 mmol), morfolina (4,15 g, 47,7 mmol) y ácido acético (2,2 ml, 38,1 mmol) en DCE (100 ml). Se añadió cianoborohidruro sódico (3,59 g, 57,2 mmol), y se agitó la mezcla durante una noche. Se añadió agua (100 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (de 1:0 a 1:2 durante 1,25 h, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (6,1 g, 79%). EM (IQPA+) *m/z*: 203 (M+H)⁺.

20 4-(Morfolin-4-ilmetil)-bencilamina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio (1,13 g, 29,7 mmol) a THF (50 ml) a 0 °C seguido de una solución de 4-(morfolin-4-ilmetil)-benzonitrilo (2 g, 9,89 mmol) en THF (10 ml). Se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se enfrió la mezcla a 0 °C, y se añadió cuidadosamente agua (1,15 ml). Se añadieron éter dietílico (125 ml), NaOH acuoso 3 N (1,15 ml), agua (3,45 ml), y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró el residuo sólido y se concentró el filtrado al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,87 g, 94%). EM (IQPA+) *m/z*: 207 (M+H)⁺.

25 Preparación 43

4-(Pirrolidin-1-ilmetil)-bencilamina



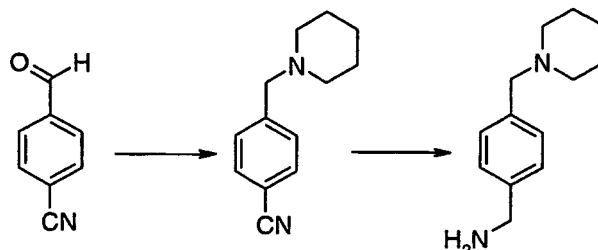
30 4-(Pirrolidin-1-ilmetil)-benzonitrilo: Se añadió pirrolidina (0,89 ml, 10,74 mmol) a una solución agitada de 4-bromometil-benzonitrilo (1 g, 5,1 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 10,74 mmol) en THF anhidro (26 ml). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se extrajo dos veces la fase acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado (918 mg, 97%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (IQPA+) *m/z*: 187 (M+H)⁺.

35 4-(Pirrolidin-1-ilmetil)-bencilamina: Se disolvió 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (918 mg, 4,93 mmol) en metanol (32 ml). Se añadió cloruro de cobalto (II) hexahidrato (2,7 g, 9,87 mmol) y se agitó durante 20 min. Se enfrió la mezcla a 0 °C, y se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (1,86 g, 49,3 mmol) en lotes pequeños. Se agitó la mezcla durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla con agua y se repartió entre agua y cloroformo. Se extrajo tres veces la fase acuosa con cloroformo/iso-propanol (3:1). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (80 g)

eluyendo con un gradiente de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min, 85:15; 50 ml/min), dando el compuesto del título (421 mg, 45%). EM (EN+) *m/z*: 191 (M+H)⁺.

Preparación 44

5 4-(Piperidin-1-ilmetil)-bencilamina



10 **4-(Piperidin-1-ilmetil)-benzonitrilo:** En una atmósfera de nitrógeno, se añadió cianoborohidruro sódico (5,77 g, 91,6 mmol) a una solución de 4-cianobenzaldehído (3 g, 22,9 mmol), piperidina (5,84 g, 68,7 mmol) y ácido acético (2,75 g, 45,8 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C con agitación. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron agua (100 ml), K₂CO₃ acuoso saturado (50 ml), y se extrajo con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (400 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 4:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (2,48 g, 54%). EM (IQPA+) *m/z*: 201 (M+H)⁺.

15 **4-(Piperidin-1-ilmetil)-bencilamina:** Se añadieron 4-(piperidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (890 mg, 4,45 mmol), cloruro ácido 2 M en éter (8,9 ml, 17,8 mmol) y Pd al 10%/C (90 mg) a metanol (100 ml) en un recipiente a presión. Se lavó abundantemente tres veces el recipiente con hidrógeno y se cargó a 344,74 kPa (50 psi) con hidrógeno. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 4:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,82 g, 90%). EM (EN+) *m/z*: 205 (M+H)⁺.

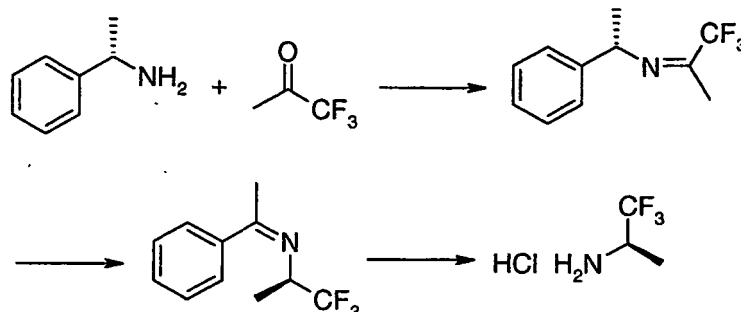
Preparación 45

25 El compuesto de la Preparación 45 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 44 usando 4-cianobenzaldehído y (±)-1-metil-2,2,2-trifluoroetilamina. Los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	EM (EN+) <i>m/z</i>
45		(±)-4-[(1-Metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-bencilamina	233 (M+H) ⁺

Preparación 46

Clorhidrato de (R)-1-Metil-2,2,2-trifluoro-etilamina



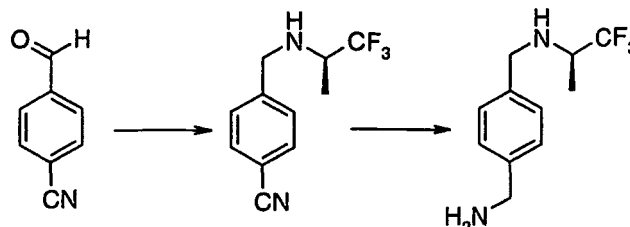
(S)-(1-Feniletil)-(2',2',2'-trifluoro-1-metiletilideno)-amina: Se usó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 litros equipado con un condensador de hielo seco y un tubo de entrada en una boca lateral, un agitador mecánico en la boca central y un purgador Dean-Stark con un condensador de hielo seco en la parte superior en la otra boca lateral. Se enfrió una solución de 1,1,1-trifluoroacetona fría (2100 g, 18,74 mol) y tolueno frío (1000 ml) en un baño húmedo de hielo-acetona en todo momento. A una mezcla fría de (S)-(-)- α -metilbencilamina (550 g, 4,54 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (8,63 g, 0,0454 mol) en tolueno (1000 ml) a 0 °C se le añadió una solución enfriada de 1,1,1-trifluoroacetona (753 g, 6,72 mol) en tolueno frío a través de un entubado de teflón a una presión positiva de nitrógeno (con el entubado de Teflón bajo la superficie de la mezcla de reacción y una válvula para evitar la reserva). Se eliminó el condensador de hielo seco de la boca lateral y se reemplazó por la entrada con entubado. Sin embargo, se mantuvo el purgador Dean-Stark y el condensador de hielo seco de la otra boca lateral. Se calentó la mezcla de reacción lentamente a 111 °C. Se eliminó el destilado acuoso y se apagó el calentamiento. Se añadió lentamente el destilado orgánico a la mezcla de reacción a una velocidad que mantuviera la destilación de trifluoroacetona bajo control. Se calentó la reacción lentamente a 111 °C. Se apagó el calentamiento y se eliminó el agua y el destilado orgánico. Se añadió una solución enfriada de 1,1,1-trifluoroacetona (789 g, 7,04 mol) en tolueno a la mezcla de reacción caliente a una velocidad que mantuviera la destilación de trifluoroacetona bajo control. Se calentó la mezcla de reacción lentamente a 111 °C. Se apagó el calentamiento y se eliminó el destilado. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró al vacío a 60 °C. Se añadió en porciones hexano (4 l) para facilitar la retirada de tolueno, obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido del producto en bruto (1410 g).

(R)-(1'-Feniletilideno)-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-amina: A la (S)-(1-feniletil)-(2',2',2'-trifluoro-1-metiletilideno)-amina en bruto (1410 g, 4,54 mol de valor teórico) y a los lavados con 20 g de tolueno a temperatura ambiente, se les añadieron en porciones DBU (1050 g, 6,897 mol) para mantener la temperatura por debajo de 60 °C. Se calentó la reacción a 60 °C durante una noche (14 h) en una atmósfera de nitrógeno hasta que el material de partida se redispuso, dando el intermedio deseado (2460 g de solución). EM (EN+) m/z : 216,2 (M+H)⁺.

Clorhidrato de (R)-1-metil-2,2,2-trifluoro-etilamina: Se diluyó la primera mitad (1230 g) de la mezcla de reacción anterior con heptano (1500 ml) y DCM (1500 ml). Se añadió HCl acuoso 5 N (1250 ml) a la mezcla de la solución y se agitó durante 30 min hasta que sólo estuvo presente acetofenona en la fase orgánica. Se lavó la fase acuosa inferior con 1:1 de heptano/DCM (2 x 500 ml) y después se enfrió la fase acuosa en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DCM enfriado con hielo (1500 ml) y después NaOH acuoso 5 N frío (1250 ml) a la mezcla bifásica y se agitó durante 15 min. Se separó la fase orgánica inferior. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 500 ml) y se destiló cuidadosamente la fase orgánica combinada (40-60 °C, temperatura del recipiente) mientras se enfrió el matraz receptor en un baño de hielo seco/acetona. Se recogió el destilado. Se añadió gota a gota HCl acuoso 5 N frío (500 ml) y se agitó durante 30 min. Se concentró la mezcla al vacío, usando tolueno para la retirada azeotrópica de agua, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Se repitió el procedimiento con la segunda mitad de la mezcla de reacción anterior, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (451 g en total, 66%). EM (EN+) m/z : 114,1 (M+H)⁺. [α]_D = -1,4° (c = 0,5, MeOH).

Preparación 47

(R)-4-[(1-Metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-bencilamina



(R)-4-[(1-Metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-benzonitrilo: Se añadió cianoborohidruro sódico (3,36 g, 53,5 mmol) a una solución de 4-cianobenzaldehído (1,75 g, 13,35 mmol) y clorhidrato de (R)-1-metil-2,2,2-trifluoro-etilamina (2 g, 13,37 mmol) en metanol (17 ml) que contenía ácido acético (1,53 ml, 26,75 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió la mezcla entre NaOH acuoso 1 N/DCM (1:1, 500 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con hexano/EtOAc (19:1, 9:1, 85:15 y 4:1), obteniendo el intermedio deseado (0,83 g, 27%). EM (EN+) m/z : 229 (M+H)⁺.

(R)-4-[(1-Metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-bencilamina: Se añadió cloruro de cobalto (II) hexahidrato (1,45 g, 6,09 mmol) a una solución de (R)-4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-benzonitrilo (695 mg, 3,045 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió borohidruro sódico (1,15 g, 30,45 mmol) en lotes pequeños y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó con agua, se añadió cloroformo y se filtró la mezcla a través de Celite®. Se separaron las fases y se extrajo dos veces la fase acuosa con cloroformo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 19:1 y 9:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol: NH_4OH concentrado), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (0,4 g, 57%). EM (EN+) m/z : 233 (M+H)⁺.

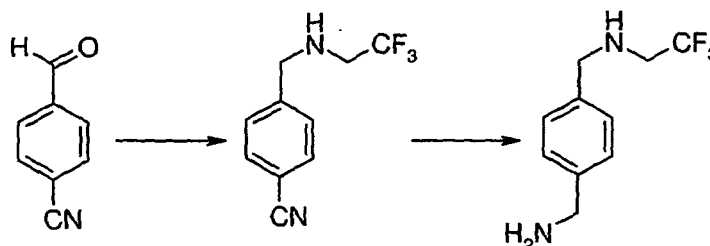
Preparación 48

El compuesto de la Preparación 48 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 47 usando 4-cianobenzaldehído y homopiperidina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
48		4-(Azepan-1-ilmetil)-bencilamina	18	219 (M+H) ⁺

Preparación 49

4-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)-metil]-bencilamina



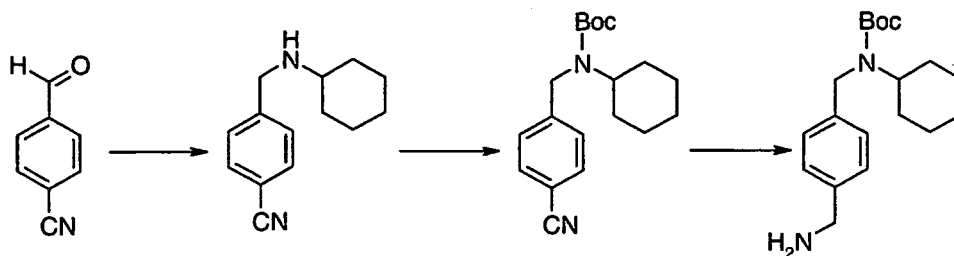
4-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)-metil]-benzonitrilo: Se añadió cianoborohidruro sódico (957 mg, 15,24 mmol) a una solución agitada de 4-cianobenzaldehído (500 mg, 3,81 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (0,3 ml, 3,81 mmol) y ácido

acético (0,44 ml, 7,62 mmol) en metanol (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre NaOH acuoso 1 N y DCM. Se extrajo dos veces la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado (749 mg, 92%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 215 (M+H)⁺.

- 5 4-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)-metil]-bencilamina: Se disolvió 4-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-benzonitrilo (633 mg, 2,955 mmol) en metanol (22 ml). Se añadió cloruro de cobalto (II) hexahidrato (1,41 g, 5,91 mmol) y se agitó durante 20 min. Se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (1,12 g, 29,55 mmol) en lotes pequeños y se agitó la mezcla durante una noche. Se inactivó la mezcla con agua y se filtró a través de celite, lavando la torta de filtro con cloroformo:metanol: NH_4OH concentrado (80:18:2). Se concentró el filtrado al vacío, y se repartió el residuo entre agua y cloroformo. Se extrajo tres veces la fase acuosa con cloroformo/iso-propanol (3:1). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (40 g, cartucho rellenado previamente) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol: NH_4OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min, 85:15 durante 5 min, 4:1; 50 ml/min), obteniendo el compuesto del título (316 mg, 49%). EM (EN+) m/z : 219 (M+H)⁺.

15 Preparación 50

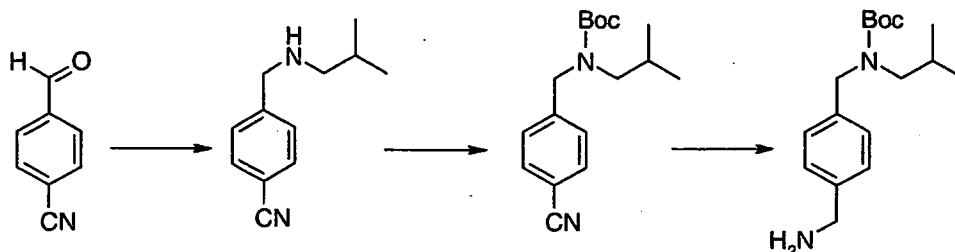
4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamina



- 20 4-(Ciclohexilamino-metil)-benzonitrilo: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió cianoborohidruro sódico (9,6 g, 152 mmol) a una solución de 4-cianobenzaldehído (5 g, 38 mmol), ciclohexilamina (3,8 g, 38 mmol) y ácido acético (0,46 g, 7,6 mmol) en metanol (100 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 3 N. Se extrajo con DCM y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (500 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1), obteniendo el intermedio deseado (6,9 g, 86%). EM (IQPA+) m/z : 215 (M+H)⁺.
- 25 4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(ciclohexil)-aminometil]-benzonitrilo: Se añadieron 4-(ciclohexilamino-metil)-benzonitrilo (3,5 g, 16,3 mmol), trietilamina (2,26 ml, 16,3 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,55 g, 16,3 mmol) a DCM (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1), obteniendo el intermedio deseado (3,7 g, 72%). EM (IQPA+) m/z : 215 (M-Boc+H)⁺.
- 30 4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (29,3 ml, 58,7 mmol, solución 2 M en THF) a 4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-(ciclohexil)-aminometil]-benzonitrilo (3,7 g, 11,7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se calentó la mezcla a reflujo durante 30 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, y se añadió metanol (20 ml). Se calentó a temperatura ambiente, y se añadió KHSO_4 (20 g en 100 ml de agua). Se agitó la mezcla durante 2 h y se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 3 N. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 1:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol: NH_4OH concentrado), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (2,43 g, 65%). EM (EN+) m/z : 319 (M+H)⁺.

Preparación 51

4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(iso-butil)-aminometil]-bencilamina



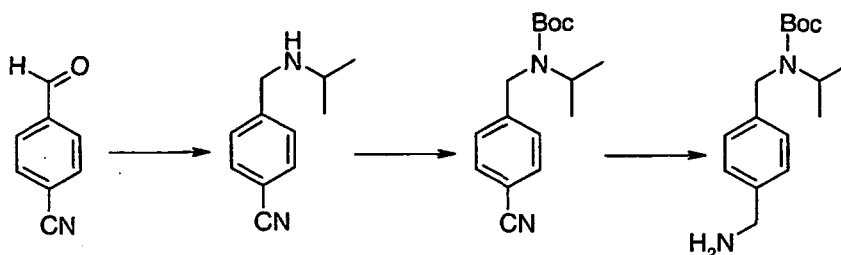
4-(iso-Butilamino-metil)-benzonitrilo: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió cianoborohidruro sódico (5,77 g, 91,6 mmol) a 4-cianobenzaldehído (3 g, 22,9 mmol), isobutilamina (3,34 g, 45,8 mmol) y ácido acético (1,37 g, 22,9 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron agua (40 ml), K₂CO₃ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (500 g) eluyendo con 9:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el intermedio deseado (3,63 g, 84%). EM (IQPA+) m/z: 189 (M+H)⁺.

4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(iso-butil)-aminometil]-benzonitrilo: Se añadió 4-(iso-butilamino-metil)-benzonitrilo (2 g, 10,6 mmol), trietilamina (3 ml, 21,2 mmol), y dicarbonato de di-terc-butilo (2,44 g, 11,2 mmol) a DCM (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (3,01 g, 98%). EM (EN+) m/z: 189 (M-Boc+H)⁺.

4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(iso-butil)-aminometil]-bencilamina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (13 ml, 26 mmol, solución 2 M en THF) a 4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-(iso-butil)-aminometil]-benzonitrilo (1,5 g, 5,2 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió metanol (20 ml). Se calentó a temperatura ambiente y se añadió KHSO₄ (7 g en 50 ml de agua). Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se basificó con NaOH acuoso 3 N. Se extrajo con DCM, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 4:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (0,72 g, 47%). EM (IQPA+) m/z: 293 (M+H)⁺.

Preparación 52

4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(iso-propil)-aminometil]-bencilamina



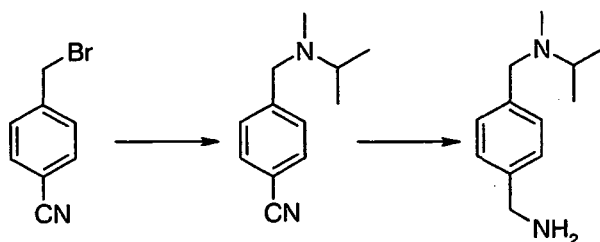
4-(iso-Propilamino-metil)-benzonitrilo: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió cianoborohidruro sódico (5,77 g, 91,6 mmol) a una solución de 4-cianobenzaldehído (3 g, 22,9 mmol), iso-propilamina (2,03 g, 34,4 mmol) y ácido acético (1,37 g, 22,9 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C con agitación. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron agua (100 ml), K₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (300 g) eluyendo con 9:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el intermedio deseado (1,53 g, 38%). EM (IQPA+) m/z: 175 (M+H)⁺.

4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(iso-propil)-aminometil]-benzonitrilo: Se añadieron 4-(iso-propilamino-metil)-benzonitrilo (1,53 g, 8,9 mmol), trietilamina (2,48 ml, 17,8 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,01 g, 9,23 mmol) a DCM (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite transparente (2,3 g, 95%). EM (EN+) m/z: 175 (M-Boc+H)⁺.

4-[N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(iso-propil)-aminometil]-bencilamina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (13,7 ml, 27,4 mmol, solución 2 M en THF) a 4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-(iso-propil)-aminometil]-benzonitrilo (1,5 g, 5,5 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió metanol (20 ml). Se calentó a temperatura ambiente y se añadió KHSO₄ (7 g en 50 ml de agua). Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se basificó con NaOH acuoso 3 N. Se extrajo con DCM, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 4:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (1,3 g, 85%). EM (IQPA+) m/z: 279 (M+H)⁺.

Preparación 53

4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamina

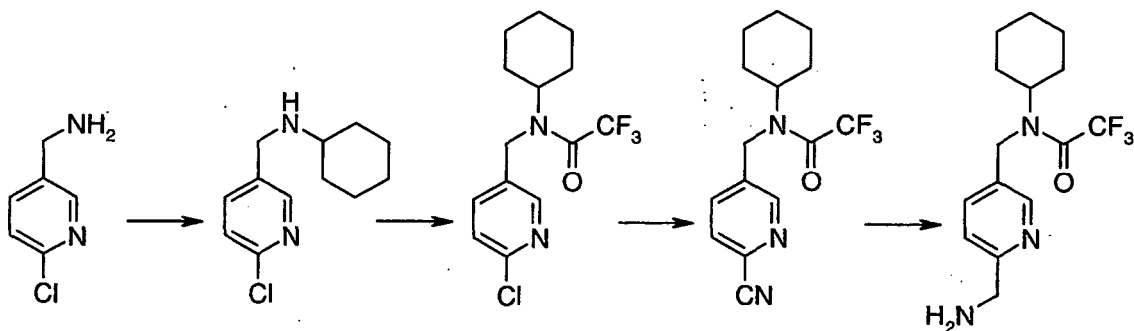


4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-benzonitrilo: Se añadió 4-bromometil-benzonitrilo (784 mg, 4 mmol) a una mezcla en agitación de N-isopropil-metilamina (730 mg, 10 mmol), trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) y THF (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó durante 12 h. Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la solución orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 9:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el compuesto deseado (660 mg, 88%). EM (IQPA+) m/z: 189 (M+H)⁺.

4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió un complejo de borano-dimetil sulfuro (8,7 ml, 17,4 mmol, solución 2 M en THF) a una solución de 4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-benzonitrilo (660 mg, 3,51 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 30 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente metanol (10 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se añadió HCl concentrado (10 ml). Se agitó la mezcla durante 12 h y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 1:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el compuesto del título (550 mg, 82%). EM (EN+) m/z: 193 (M+H)⁺.

Preparación 54

6-Aminometil-3-[N-(ciclohexil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil]-piridina



6-Cloro-3-(ciclohexilamino-metil)-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió cianoborohidruro sódico (3,53 g, 56 mmol) a una solución de 3-aminometil-6-cloropiridina (2 g, 14 mmol), ciclohexanona (1,38 g, 14 mmol) y ácido acético (168 mg, 0,2 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron agua (100 ml) y K₂CO₃ acuoso saturado. Se extrajo tres veces con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con 9:1 de

DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el intermedio deseado (2,86 g, 91%). EM (IQPA+) m/z: 225 (M+H)⁺.

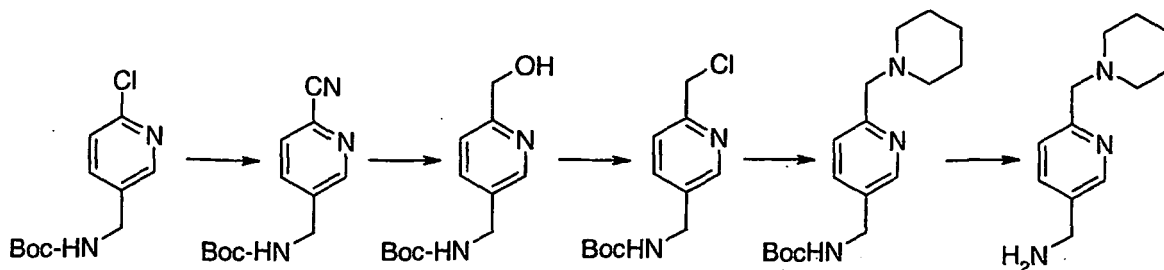
6-Cloro-3-[N-(ciclohexil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil]-piridina: Se añadió anhídrido trifluoroacético (4 g, 19,1 mmol) a 6-cloro-3-(ciclohexilainino-metil)-piridina (2,86 g, 12,7 mmol) y trietilamina (2,66 ml, 19,1 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se concentró al vacío y se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (400 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 4:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (3,7 g, 91%). EM (IQPA+) m/z: 321 (M+H)⁺.

6-Ciano-3-[N-(ciclohexil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil]-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 6-cloro-3-[N-(ciclohexil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil]-piridina (3,7 g, 11,5 mmol), cianuro de cinc (2,02 g, 17,3 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,48 g, 0,57 mmol) y DPPF (0,63 g, 1,15 mmol) a DMF (40 ml). Se calentó la mezcla a 95 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (400 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 3:2), obteniendo el intermedio deseado (3,33 g, 93%). EM (IQPA+) m/z: 312 (M+H)⁺.

6-Aminometil-3-[N-(ciclohexil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil]-piridina: Se añadieron 6-ciano-3-[N-(ciclohexil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil]-piridina (1,5 g, 4,8 mmol), cloruro ácido 2 M en éter (7,2 ml, 14,4 mmol) y Pd al 10%/C (0,3 g) a metanol (30 ml) en un recipiente a presión. Se lavó abundantemente tres veces el recipiente con hidrógeno y se cargó a 344,74 kPa (50 psi) con hidrógeno. Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla a través de un papel de filtro de microfibras de vidrio Whatman® GF/B, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 4:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,6 g, 99%). EM (EN+) m/z: 316 (M+H)⁺.

Preparación 55

5-Aminometil-2-(piperidin-1-ilmetil)-piridina



3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-ciano-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-cloropiridina (13,1 g, 54 mmol), cianuro de cinc (9,5 g, 81 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (494 mg, 0,54 mmol) y dppf (550 mg, 0,81 mmol) a DMF (130 ml). Se calentó la mezcla a 70 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la solución orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (500 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 7:3), proporcionando el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (11,3 g, 90%). EM (EN+) m/z: 234 (M+H)⁺.

3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-hidroxi-metil-piridina: Se añadieron 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-ciano-piridina (10,81 g, 46,4 mmol), KHSO₄ (18,9 g, 16,2 mmol), Pd al 5%/C (tipo Degussa E101, 4 g) a una mezcla de metanol (250 ml) y agua (20 ml) en un recipiente a presión. Se lavó abundantemente tres veces el recipiente con hidrógeno y se cargó con hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi). Se agitó a temperatura ambiente, recargando a 344,74 kPa (50 psi) con hidrógeno cuando fue necesario, hasta que no se observó ningún cambio en la presión. Se añadió una solución acuosa de NaOH (6,11 g de NaOH en 20 ml de agua) a la mezcla y se agitó durante 15 min. Se filtró la mezcla a través de un filtro de papel de microfibras de vidrio. Se diluyó el filtrado con agua y DCM. Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la solución orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (600 g) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (gradiente de 1:0 a 7:3), obteniendo 6-aminometil-3-(terc-butoxi-carbonilamino-metil)-piridina en forma de un aceite transparente [3,4 g, 31%, EM (EN+) m/z: 238 (M+H)⁺] y el intermedio deseado 3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-6-hidroxi-metil-piridina en forma de un aceite incoloro (5,6 g, 52%). EM (EN+) m/z: 239 (M+H)⁺.

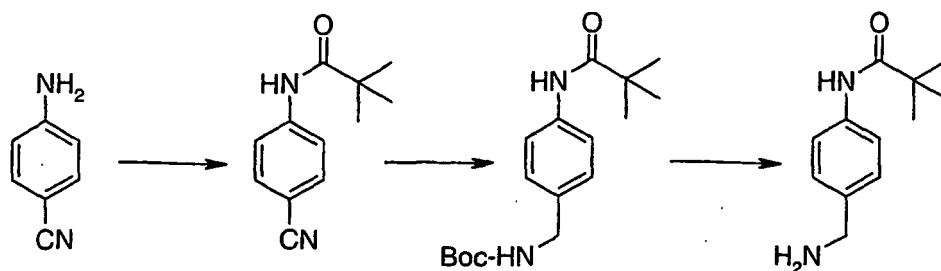
3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-clorometil-piridina: Se añadió 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-hidroximetil-piridina (2,3 g, 9,65 mmol) y trietilamina (2,05 ml, 14,5 mmol) a DCM (30 ml). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,83 ml, 10,6 mmol) a la mezcla. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1 durante 60 min, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (1,14 g, 46%). EM (IQPA+) *m/z*: 257 (M+H)⁺.

3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-(piperidin-1-ilmetil)-piridina: Se añadió 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-clorometil-piridina (500 mg, 1,95 mmol) a una solución de piperidina (0,58 ml, 5,84 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml) en acetonitrilo (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y DCM (25 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (80 g cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1 durante 60 min, 80 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (547 mg, 92%). EM (IQPA+) *m/z*: 306 (M+H)⁺.

5-Aminometil-2-(piperidin-1-ilmetil)-piridina: Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-(piperidin-1-ilmetil)-piridina (540 mg, 1,76 mmol) en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se burbujó cloruro ácido a través de la solución agitada vigorosamente durante 30 min. Se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre NaOH acuoso 3 N (10 ml) y DCM (20 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml). Se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (351 mg, 95%). EM (IQPA+) *m/z*: 206 (M+H)⁺.

Preparación 56

4-(2,2-Dimetil-propionilamino)-bencilamina



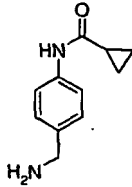
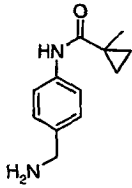
4-(2,2-Dimetil-propionilamino)-benzonitrilo: Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (3,3 ml, 27 mmol) a una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (2,92 g, 24,7 mmol) y trietilamina (3,8 ml, 27 mmol) en DCM anhidro (25 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (500 ml) y agua (250 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (250 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado (5 g, 100%). EM (EN+) *m/z*: 203,2 (M+H)⁺.

N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamina Se añadió una solución de 4-(2,2-dimetil-propionilamino)-benzonitrilo (5 g, 24,7 mmol) en THF/iso-propanol (1:2,60 ml) a Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 3 g, 1,41 mmol) mediante una cánula en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (6,74 g, 30,9 mmol) en THF (19 ml) a la mezcla de reacción mediante una cánula en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno y después se sometió a hidrogenación a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se lavó completamente con iso-propanol (500 ml) y THF (500 ml). Se concentró al vacío, obteniendo un sólido. Se recristalizó en EtOAc, se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con EtOAc frío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (5,748 g, 76%). EM (EN+) *m/z*: 307,3 (M+H)⁺.

4-(2,2-Dimetil-propionilamino)-bencilamina: Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (20 ml) a una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamina (2 g, 6,53 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó durante una noche y se repartió la mezcla de reacción entre NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y DCM (500 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM/iso-propanol (85:15, 2 x 100 ml) y después con DCM/iso-propanol (3:1, 2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía SCX eluyendo con DCM y DCM/amoniaco 2 M en metanol (1:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite ceroso incoloro (1,13 g, 84%). EM (EN-) *m/z*: 205,1 (M-H)⁻.

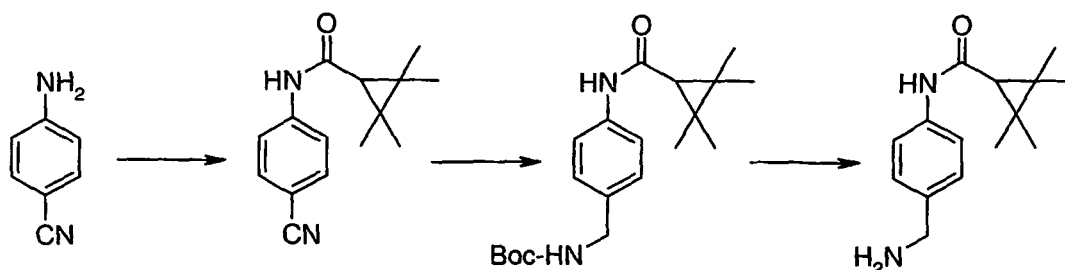
Preparaciones 57-58

Los compuestos de las Preparaciones 57-58 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 56 usando 4-aminobenzonitrilo y el cloruro de ácido apropiado. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación. La Etapa 1 de la Preparación 58 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 67:33 durante 71 min y gradiente de 67:33 a 0:1 durante 71 min; 50 ml/min).

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
57		4-(Ciclopropanocarbonil-amino)-bencilamina	39	191 (M+H) ⁺
58		4-[(1-Metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina	34	205 (M+H) ⁺

Preparación 59

4-[(2,2,3,3-Tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina



4-[(2,2,3,3-Tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzonitrilo: Se añadió una solución de cloruro de 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropano-carbonilo (5 g, 31,1 mmol) en DCM anhidro a una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (3,34 g, 28,3 mmol) y trietilamina (4,3 ml, 31 mmol) en DCM anhidro (20 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (500 ml) y agua (250 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (250 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:0 durante 36 min; gradiente de 1:0 a 3:1 durante 36 min; gradiente de 3:1 a 1:1 durante 71 min; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido (2,31 g, 34%). EM (EN+) m/z : 243,2 (M+H)⁺.

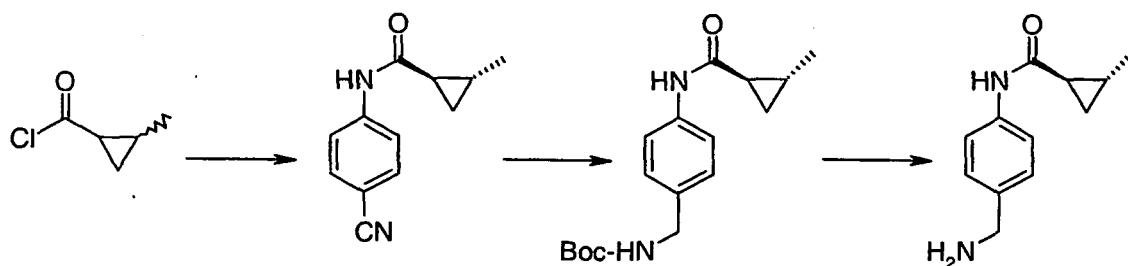
N-(terc-Butoxicarbonil)-4-[(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina: Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,8 g, 82,6 mmol) en metanol (7 ml) y cloruro de níquel (II) hexahidrato (0,098 g, 0,41 mmol) a una solución enfriada de 4-[(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzonitrilo (1 g, 41,3 mmol) en metano (30 ml) a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (0,89 g, 23,5 mmol) durante 25 min en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad que mantuviera el desprendimiento de gas bajo control. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 6 h y después se calentó lentamente la mezcla de reacción en un baño de refrigeración hasta que se completó la reacción. Se concentró al vacío y se repartió el residuo entre EtOAc (250 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se suspendió el residuo en DCM suficiente y se filtró el producto sólido sin disolver (0,58 g). Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 3:1 durante 30 min; 3:1 durante 3 min; gradiente de 3:1 a 1:1 durante 30 min y 1:1 durante 3 min; 35 ml/min), obteniendo producto en bruto. Se disolvió el sólido sin disolver filtrado anteriormente (0,58 g) en EtOAc (5,8 ml). Se añadió hexano (11,6 ml) para precipitar un sólido. Se calentó la suspensión a reflujo hasta que se hizo homogénea y después se enfrió a temperatura ambiente y 0 °C. Se filtró, se

lavó el sólido con hexano frío (10 ml) y se secó, obteniendo 0,173 g (12%) del intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco. Se combinaron el filtrado con el producto en bruto aislado de la cromatografía y se concentró al vacío, obteniendo 1,766 g. Se disolvió este material en EtOAc (12,6 ml) y se añadió hexano (25,2 ml) para precipitar un sólido. Se calentó la suspensión a reflujo hasta que se hizo homogénea, después se enfrió a temperatura ambiente y se almacenó en el congelador durante una noche. Se filtró, se lavó el sólido con hexano frío (10 ml) y se secó, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (0,548 g, 50% en total). EM (EN+) m/z: 347,3 (M+H)⁺.

4-[(2,2,3,3-Tetrametil-ciclopropanocarbonil)-aminol-bencilamina: Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (6,1 ml) a una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-4-[(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina (0,678 g, 1,958 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (12,2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción es una masa sólida. Se añadió más cantidad de 1,4-dioxano (12,2 ml), DCM (24,4 ml) y más cantidad de cloruro ácido 4 M en dioxano (6,1 ml), y se agitó durante una noche. Se concentró al vacío y se repartió el residuo entre NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y DCM (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con DCM/iso-propanol (3:1, 4 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron, se combinaron con la fracción orgánica que se ha aislado anteriormente y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía SCX eluyendo con DCM y DCM/amoniaco 2 M en metanol (1:1), obteniendo el compuesto del título (0,519 g, 100%). EM (EN+) m/z: 247,2 (M+H)⁺.

Preparación 60

(±)-trans-4-[(2-Metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina



Cloruro de (±)-cis y (±)-trans-2-Metil-ciclopropanocarbonilo: Se añadió cloruro de tionilo (39,3 ml, 539 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de ácido (±)-cis- y (±)-trans-2-metil-ciclopropanocarboxílico (5 g, 49,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante una noche. Se enfrió mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminó el cloruro de tionilo por destilación de corto recorrido, proporcionando una mezcla de cloruro de (±)-cis- y (±)-trans-2-metil-ciclopropanocarbonilo (5,53 g, 93%) en forma de aceite de color ámbar. La proporción *trans/cis* es 16,7/1,0 por RMN ¹H.

(±)-trans-4-[(2-Metil-ciclopropanocarbonil)-aminol-benzonitrilo: A una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (4,53 g, 38,4 mmol) y trietilamina (5,9 ml, 42 mmol) en DCM anhidro (38,4 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C una solución de cloruro de (±)-cis y (±)-trans-2-metil-ciclopropanocarbonilo (5 g, 42,2 mmol) en DCM anhidro (9 ml). Se agitó a 0 °C durante 20 min, se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (500 ml) y agua (250 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (250 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (de 1:0 a 3:1 durante 71 min; de 3:1 a 1:1 durante 71 min; 50 ml/min), proporcionando (±)-trans-4-[(2-metil-ciclopropano-carbonil)-amino]-benzonitrilo en forma de un sólido (2,31 g, 30%) y una fracción que contenía una mezcla de ambos isómeros.

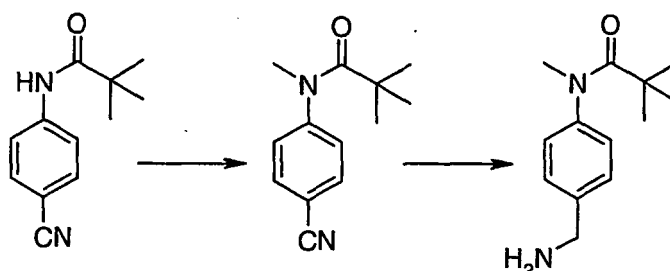
(±)-trans-N-(terc-Butoxicarbonil)-4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina: Se añadió una solución de (±)-trans-4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzonitrilo (2,316 g, 11,6 mmol) en THF/iso-propanol (1,0:1,8, 28 ml) a Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 1,41 g, 0,66 mmol) mediante una cánula en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,16 g, 14,5 mmol) en THF (8 ml) mediante una cánula en una atmósfera de N₂. Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno y después con hidrógeno. Se agitó a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante una noche. Se filtró la mezcla sobre Celite®, se lavó con iso-propanol (100 ml) y THF (100 ml), y se concentró al vacío, dando un sólido. Se recrystalizó la mezcla en bruto en EtOAc (89 ml) y se enfrió a 0 °C. Se filtró y se lavó el sólido con hexano frío (2 x 10 ml), proporcionando el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (1,893 g, 54%). Puede obtenerse más material recrystalizando de nuevo el compuesto restante en el filtrado.

(±)-trans-4-[(2-Metil-ciclopropanocarbonil)-aminol-bencilamina: Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (17,7 ml) a una solución de (±)-trans-N-(terc-butoxicarbonil)-4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina (1,72 g, 5,65 mmol) en dioxano (35,4 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió éter dietílico y se

concentró al vacío varias veces. Se repartió el residuo entre NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml) y DCM (500 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM/iso-propanol (3:1, 4 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se cargó el compuesto en una columna SCX (10 g), se lavó la columna con DCM (100 ml) y después se eluyó con amoníaco 2 M en metanol/DCM (1:1, 100 ml), proporcionando el compuesto del título (0,935 g, 81%) en forma de un aceite ceroso incoloro.

Preparación 61

4-(N-Metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamina

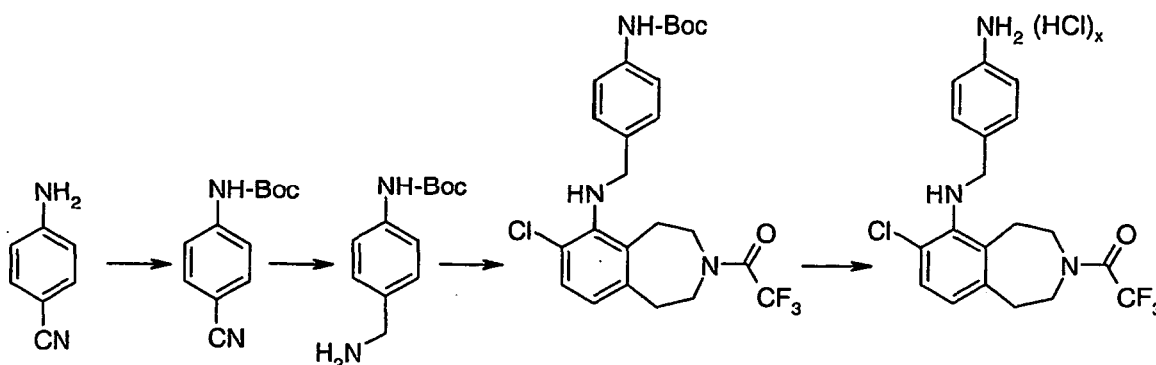


4-(N-Metil-2,2-dimetil-propionilamino)-benzonitrilo: Se añadió hidruro sódico (0,21 g, 8,6 mmol, 95%) a una solución de 4-(2,2-dimetil-propionilamino)-benzonitrilo (1,589 g, 7,857 mmol) en DMF anhidra (16 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (0,54 ml, 8,6 mmol) después de que cesara el burbujeo (~20 min). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (250 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 100 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1 durante 71 min; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (1,201 g, 71%).

4-(N-Metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamina: Se añadió una solución de 4-(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-benzonitrilo (55 mg, 0,25 mmol) en THF/iso-propanol (1:1, 8 ml) a Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 31 mg, 0,15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno y después se sometió a hidrogenación a 344,74 kPa (50 psi) durante 1 h. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se lavó completamente con THF (100 ml) e iso-propanol (100 ml). Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/amoníaco 2 M en metanol (gradiente de 1:0 a 9:1 durante 30 min y 9:1 durante 3 min; 35 ml/min), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (41 mg, 73%). EM (EN+) m/z: 221,2 (M+H)⁺.

Preparación 62

Clorhidrato de 6-(4-amino-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina



4-(terc-Butoxicarbonilamino)-benzonitrilo: Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (9,23, 42,3 mmol) en tolueno anhidro (2,3 ml) a 4-aminobenzonitrilo (5 g, 42,3 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 3 días. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 4:1 durante 71 min y 4:1 a gradiente de 1:1 durante 71 min; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (5,43 g, 59%). EM (EN+) m/z: 219,2 (M+H)⁺.

4-(terc-Butoxicarbonilamino)-bencilamina: Se añadió una solución de 4-(terc-butoxicarbonilamino)-benzonitrilo (1 g,

4,58 mmol) en THF/iso-propanol (1:1, 142 ml) a Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 0,56 g, 0,26 mmol) mediante una jeringa en una atmósfera de N₂. Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno y se sometió la mezcla a hidrogenación a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se lavó completamente con iso-propanol (100 ml) y THF (100 ml). Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (gradiente de 1:0 a 95:5 durante 30 min; 95:5 durante 3 min; gradiente de 95:5 a 9:1 durante 30 min y 9:1 durante 30 min), obteniendo el intermedio deseado (0,364 g, 36%). EM (EN-) *m/z*: 220,1 (M-2H)⁻.

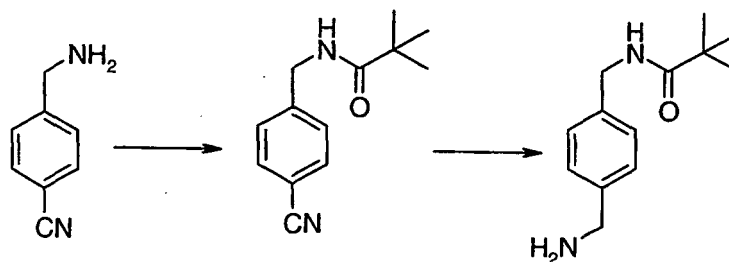
6-(4-terc-Butoxicarbonilamino-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina:

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,32 g, 0,76 mmol) con una solución de 4-(terc-butoxicarbonilamino)-bencilamina (0,338 g, 1,524 mmol) en tolueno anhidro/dioxano (4:1, 10 ml). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 3:1 durante 30 min; 3:1 durante 3 min; gradiente de 3:1 a 1:1 durante 30 min y 1:1 durante 3 min; 35 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,338 g, 89%). EM (EN+) *m/z*: 498,2 (M+H)⁺.

Clorhidrato de 6-(4-amino-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina: Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (20 ml, 20 mmol) a una solución de 6-(4-terc-butoxicarbonilamino-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,219 g, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano/DCM (1:1, 40 ml). Se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (0,219 g, 100%) que se secó al vacío.

Preparación 63

4-[(2,2-Dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamina

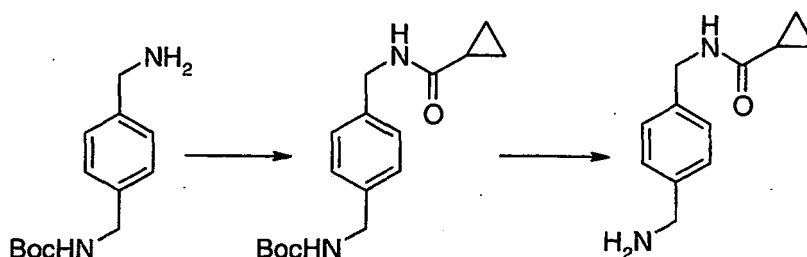


4-[(2,2-Dimetil-propionilamino)-metil]-benzonitrilo: Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,12 mmol) a una solución de 4-ciano-bencilamina (1,0 g, 7,58 mmol) en DCM (11 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (0,93 ml, 7,58 mmol) y se dejó en agitación la mezcla a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua, se separó la fase orgánica y se extrajo dos veces la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado (1,23 g, 75%).

4-[(2,2-Dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamina: Se burbujeó nitrógeno durante 15 min a una solución de 4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-benzonitrilo (0,4 g, 1,85 mmol) en metanol (50 ml) con HCl concentrado (8 gotas). Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 40 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró al vacío, obteniendo la sal clorhidrato del compuesto del título. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (315 mg, 77%). EM (EN+) *m/z*: 221 (M+H)⁺.

Preparación 64

4-[(Ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamina

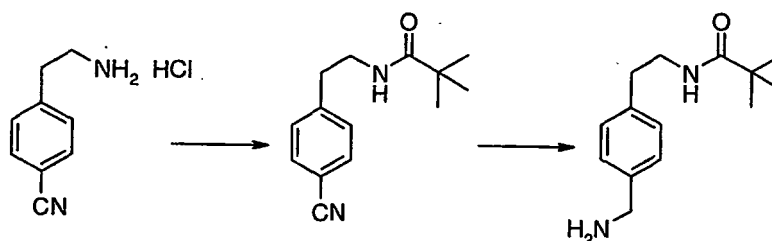


N-(terc-Butoxicarbonil)-4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamina: Se añadió cloruro de ciclopropano carbonilo (0,3 ml, 3,3 mmol) a una solución agitada de etilidisopropilamina (1,35 ml, 7,73 mmol) y 4-(terc-butoxicarbonil-aminometil)-bencilamina (0,6 g, 2,54 mmol) en DCM (12 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre DCM y agua. Se extrajo dos veces la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min, 85:15; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (529 mg, 68%). EM (IQPA+) *m/z*: 249 [M-(t-Bu)+H]⁺.

4-[(Ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamina: Se disolvió *N*-(terc-butoxicarbonil)-4-[(ciclopropano-carbonil-amino)-metil]-bencilamina (529 mg, 1,74 mmol) en EtOAc (20 ml) y MeOH (15 ml). Se burbujó cloruro ácido a través de la solución durante 15 min, y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío y se disolvió el sólido resultante en agua. Se ajustó el pH a 9-11 con K₂CO₃ acuoso al 20% (% p/p) y se extrajo tres veces con cloroformo/iso-propanol (3:1). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (40 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min, 4:1 durante 5 min, 1:1 durante 10 min, 1:3; 50 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (275 mg, 77%). EM (IQPA+) *m/z*: 188 (M-NH₃+H)⁺.

Preparación 65

4-[2-(2,2-Dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamina

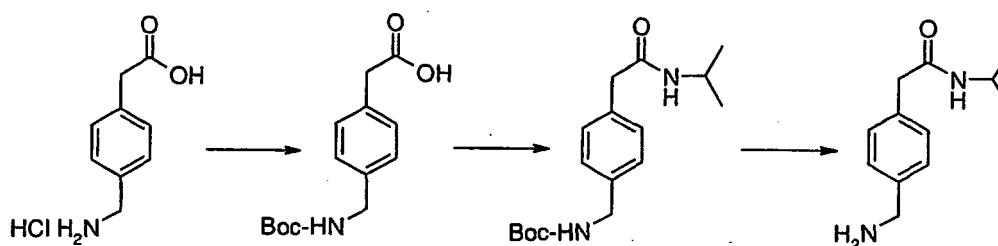


4-[2-(2,2-Dimetil-propionilamino)-etil]-benzonitrilo: Se disolvió clorhidrato de 4-(2-amino-etil)-benzonitrilo (300 mg, 1,65 mmol) en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo 4-(2-amino-etil)-benzonitrilo (205 mg, 85%). Se disolvió 4-(2-amino-etil)-benzonitrilo (200 mg, 1,37 mmol) en DCM (2 ml), se añadió trietilamina (54 ml, 0,38 mmol) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió gota a gota 2,2-dimetil-propionilo cloruro (169 ml, 1,37 mmol) y se dejó en agitación la mezcla a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua, se separó la fase orgánica y se extrajo dos veces la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado (182 mg, 58%).

4-[2-(2,2-Dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamina: Se burbujó nitrógeno durante 15 min a una solución de 4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-benzonitrilo (175 mg, 0,76 mmol) en metanol (31 ml) con HCl concentrado (3 gotas). Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 18 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante 64 h. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró al vacío, obteniendo la sal clorhidrato del compuesto del título. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (110 mg, 62%). EM (EN+) *m/z*: 235 (M+H)⁺.

Preparación 66

4-(*iso*-Propilcarbamoil-metil)-bencilamina



Ácido [4-(terc-butoxicarbonilaminometil)-fenil]-acético: Se añadió NaOH (0,992 g, 24,8 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,4 g, 24,8 mmol) a una solución de clorhidrato del ácido (4-aminometilfenil)-acético (5,0 g, 24,8 mmol) en

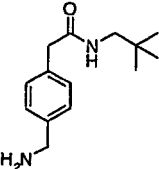
dioxano/agua (1:1, 40 ml) y se agitó durante 24 h. Se eliminó el dioxano al vacío y se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico acuoso al 10%. Se extrajo dos veces con EtOAc, se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un sólido. Se lavó el sólido con hexano, se filtró y se secó, obteniendo el intermedio deseado (3,3 g, 50%).

- 5 *N*-(terc-Butoxicarbonil)-4-(isopropilcarbamoil-metil)-bencilamina: Se combinaron ácido [4-(terc-butoxicarbonilaminometil)-fenil]-acético (400 mg, 1,5 mmol), isopropilamina (0,14 ml, 1,65 mmol), EDC (345 mg, 1,8 mmol), HOBT (243 mg, 1,8 mmol), trietilamina (0,63 ml, 4,5 mmol) y DMAP (18,3 mg, 0,15 mmol) en DCM anhidro (15 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 día en una atmósfera de nitrógeno. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (426 mg, 92%). EM (EN+) m/z : 324 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

4-(iso-Propilcarbamoil-metil)-bencilamina: Se disolvió *N*-(terc-butoxicarbonil)-4-(isopropilcarbamoil-metil)-bencilamina (426 mg, 1,4 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (3,5 ml, 14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró al vacío y se eluyó el compuesto a través de una columna SCX, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (281 mg, 98%). EM (EN+) m/z : 207 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

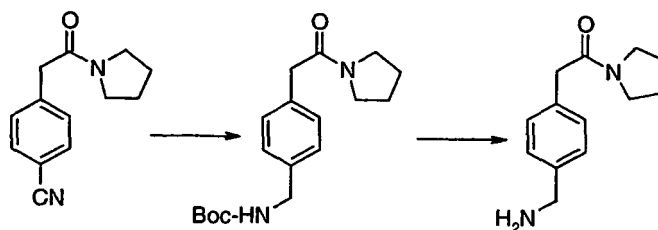
15 Preparación 67

El compuesto de la Preparación 67 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 66 usando ácido [4-(terc-butoxicarbonilaminometil)-fenil]-acético y 2,2-dimetil-propilamina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) m/z
67		4-[(2,2-Dimetil-propilcarbamoil)-metil]-bencilamina	83	235 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

20 Preparación 68

4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-bencilamina

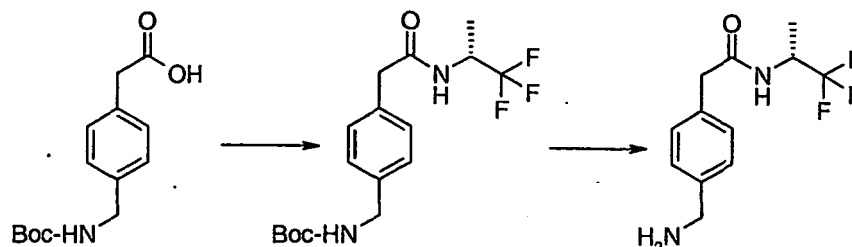


- 25 *N*-(terc-Butoxicarbonil)-4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-bencilamina: Se combinaron 4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-benzonitrilo (200 mg, 0,93 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (244 mg, 1,1 mmol) y Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 100 mg) en metanol (18 ml). Se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante 40 h. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (267 mg, 90%).

- 30 4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-bencilamina: Se disolvió *N*-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-bencilamina (267 mg, 0,8 mmol) en DCM (4 ml). Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró al vacío y se eluyó el compuesto a través de una columna SCX, obteniendo el compuesto del título (179 mg, 98%). EM (EN+) m/z : 219 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación 69

(R)-4-[(1-Metil-2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-bencilamina

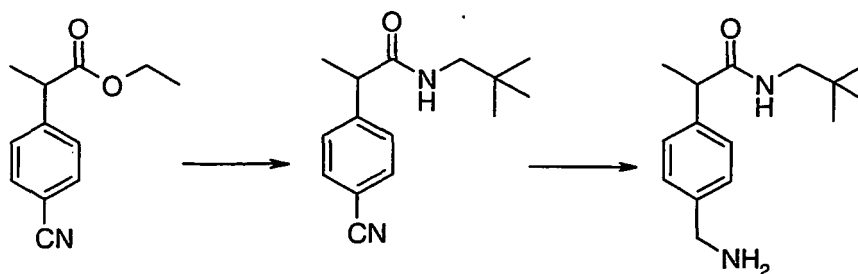


5 (R)-N-(terc-Butoxicarbonil)-4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-bencilamina: Se disolvió ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-acético (190 mg, 0,63 mmol) en DCM (12,4 ml) y se añadieron trietilamina (354 ml, 2,5 mmol), DMAP (8 mg, 0,063 mmol), EDC (145 mg, 0,756 mmol), HOBt (102 mg, 0,756 mmol) y clorhidrato de (R)-1-metil-2,2,2-trifluoro-etilamina (71 mg, 0,63 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1 y 0:1), obteniendo el intermedio deseado (155 mg, 68%).

10 (R)-4-[(1-Metil-2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-bencilamina: Se disolvió (R)-N-(terc-butoxicarbonil)-4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-bencilamina (155 mg, 0,43 mmol) en DCM (8 ml). Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (0,85 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró al vacío y se repartió la sal clorhidrato entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. Se extrajo dos veces la fase acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título (105 mg, 91%). EM (EN⁺) m/z: 261 (M+H)⁺.

Preparación 70

(±)-4-[1-(2,2-Dimetilpropil-carbamoil)-etil]-bencilamina

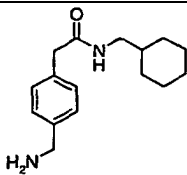


20 (±)-4-[1-(2,2-Dimetilpropil-carbamoil)-etil]-benzonitrilo Se añadió AlMe₃ (1,72 ml, 3,44 mmol, solución 2 M en hexano) a una solución de 2,2-dimetil-propilamina (402 µl, 3,44 mmol) en DCM (0,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente y se añadió 2-(4-cianofenil)propanoato de etilo. Se calentó la mezcla a 40 °C durante una noche. Se inactivó la reacción con HCl acuoso 10 N y se extrajo dos veces con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (7:3), obteniendo el intermedio deseado (170 mg, 41%).

25 (±)-4-[1-(2,2-Dimetilpropil-carbamoil)-etil]-bencilamina: Se burbujeó nitrógeno en una solución de (±)-4-[1-(2,2-dimetilpropil-carbamoil)-etil]-benzonitrilo (80 mg, 0,33 mmol) en metanol (9 ml) con 2 gotas de HCl concentrado durante 10 min. Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 8 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró el catalizador sobre Celite® y se concentró el filtrado al vacío. Se repartió el sólido entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc, y se extrajo de nuevo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (69 mg, 85%). EM (EN⁺) m/z: 249 (M+H)⁺.

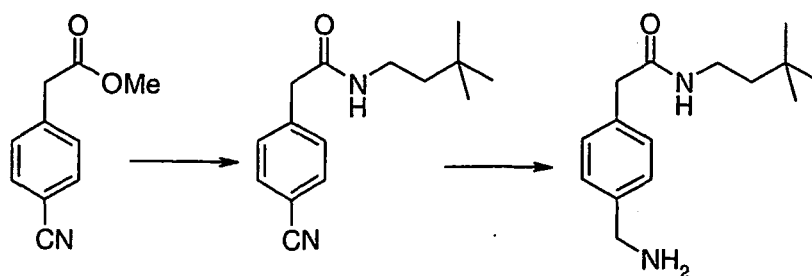
Preparación 71

35 El compuesto de la Preparación 71 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 70 usando (4-cianofenil)acetato de metilo y ciclohexilmetil amina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN⁺) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) m/z
71		4-[(Ciclohexilmetil-carbamoyl)-metil]-bencilamina	48	261 (M+H) ⁺

Preparación 72

4-[(3,3-Dimetilbutil-carbamoyl)-metil]-bencilamina

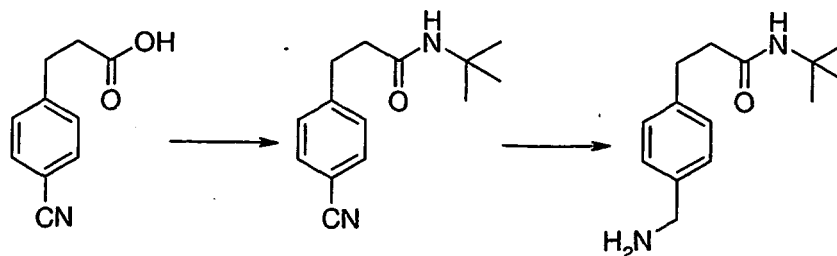


- 5 4-[(3,3-Dimetilbutil-carbamoyl)-metil]-benzonitrilo: Se disolvió 3,3-dimetilbutilamina (0,8 ml, 6,4 mmol) en THF anhidro (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a 0 °C y se añadió DIBAL-H (6,2 ml, 6,2 mmol, solución 1 M en tolueno). Se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió este complejo a una solución de (4-cianofenil)acetato de metilo (192 mg, 1,1 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con EtOAc y se inactivó con KHSO₄ al 5%. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (7:3), obteniendo el intermedio deseado (160 mg, 60%). EM (EN+) m/z : 245 (M+H)⁺.

- 15 4-[(3,3-Dimetilbutil-carbamoyl)-metil]-bencilamina: Se burbujeó nitrógeno en una solución de 4-[(3,3-dimetil-butil-carbamoyl)-metil]-benzonitrilo (240 mg, 0,9 mmol) en metanol (20 ml) con 3 gotas de HCl concentrado durante 10 min. Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 48 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró el catalizador sobre Celite® y se concentró el filtrado al vacío. Se eluyó el compuesto a través de una columna SCX, obteniendo el compuesto del título (240 mg, 98%). EM (EN+) m/z : 249 (M+H)⁺.

Preparación 73

4-[2-(terc-Butilcarbamoyl)-etil]-bencilamina

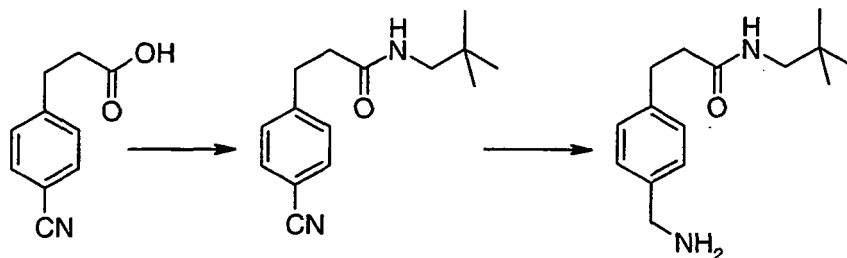


- 20 4-[2-(terc-Butilcarbamoyl)-etil]-benzonitrilo: Se disolvió ácido 3-(4-cianofenil)-propiónico (0,4 g, 2,48 mmol) y cloruro de tionilo (1,1 ml, 14,9 mmol) en tolueno (2 ml) y se calentó a reflujo la mezcla durante 2 h. Se concentró al vacío, se disolvió el residuo en DCM (1,5 ml) y se añadió la solución a una solución fría (0 °C) de terc-butilamina (300 ml, 2,85 mmol) en DCM (1,5 ml) y trietilamina (97 ml, 0,69 mmol). Se dejó la mezcla en agitación a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, se separó la fase orgánica y se extrajo dos veces la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (65:35), obteniendo el intermedio deseado (306 mg, 54%).

4-[2-(terc-Butilcarbamoil)-etil]-bencilamina: Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 62, mg) a una solución de etanol/agua/ácido acético (10:5,6:0,6 ml). Se añadió una solución de 4-[2-(terc-butilcarbamoil)-etil]-benzonitrilo (306 mg, 1,33 mmol) en etanol (3,5 ml) y se sometió la mezcla a hidrogenación a 413,69 kPa (60 psi) durante una noche. Se filtró el catalizador a través de Celite® y se concentró al vacío, obteniendo la sal acetato del compuesto del título. Se lavó con éter dietílico y se filtró el sólido al vacío. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (70 mg, 26%). EM (EN+) m/z: 235 (M+H)⁺.

Preparación 74

4-[2-(2,2-Dimetilpropil-carbamoil)-etil]-bencilamina

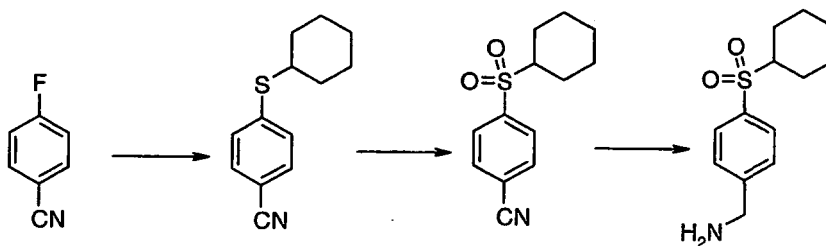


4-[2-(2,2-Dimetilpropil-carbamoil)-etil]-benzonitrilo: Se combinaron ácido 3-(4-cianofenil)-propiónico (870 mg, 4,9 mmol), 2,2-dimetilpropilamina (0,6 ml, 5,4 mmol), EDCI (1,0 g, 5,4 mmol), HOBT (804 mg, 5,9 mmol), trietilamina (2 ml, 14,8 mmol) y DMAP (60,5 mg, 0,5 mmol) en DCM anhidro (50 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 día en una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (740 mg, 61%). EM (EN+) m/z: 245 (M+H)⁺.

4-[2-(2,2-Dimetilpropil-carbamoil)-etil]-bencilamina: Se burbujeó nitrógeno en una solución de 4-[2-(2,2-dimetil-propil-carbamoil)-etil]-benzonitrilo (740 mg, 3,0 mmol) en metanol (60 ml) con 3 gotas de HCl concentrado durante 10 min. Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 148 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró el catalizador sobre Celite® y se concentró el filtrado al vacío. Se eluyó el compuesto a través de una columna SCX, obteniendo el compuesto del título (717 mg, 95%). EM (EN+) m/z: 249 (M+H)⁺.

Preparación 75

4-Ciclohexanosulfonil-bencilamina



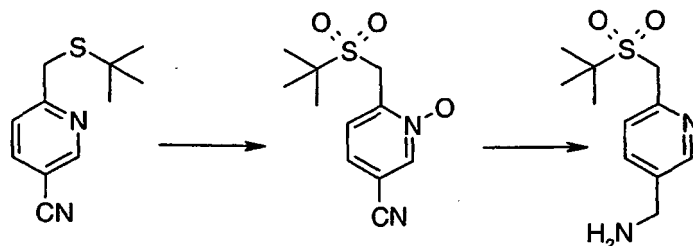
4-Ciclohexiltio-benzonitrilo: Se disolvió metal de sodio (343 mg, 14,9 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió ciclohexil mercaptano (2 ml, 16,37 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 4-fluoro-benzonitrilo puro (1,8 g, 14,9 mmol) y se calentó la solución resultante at 80 °C durante una noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se interrumpió la reacción añadiendo HCl acuoso 1 N (100 ml). Se concentró la mezcla al vacío y se recogió el residuo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho rellenado previamente) eluyendo con ciclohexano/EtOAc (gradiente de 98:2 a 80:20), proporcionando el intermedio deseado (2,2 g, 68%). CG-EM m/z: 217 (M+).

4-Ciclohexanosulfonil-benzonitrilo: Se disolvió 4-ciclohexiltio-benzonitrilo (1,17 g, 5,4 mmol) en acetona (10 ml) y se añadió agua hasta que el sulfuro comenzó a salir de la solución. Después, se añadió una gota de acetona para rehomogeneizar la solución. Se enfrió la mezcla a 0 °C y después se añadió en una porción oxona (4,2 g, 6,73 mmol) mientras se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 h. Se concentró al vacío, se recogió el residuo en DCM y se filtró la suspensión a través de una frita. Se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado (1,27 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco.

4-Ciclohexanosulfonil-bencilamina: Se disolvió 4-ciclohexanosulfonil-benzonitrilo (1,27 g, 5,1 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y después se añadió una solución de complejo de borano-THF (15,3 ml, 15,3 ml, solución 1 M en THF). Se agitó durante una noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió reacción a una mezcla de HCl acuoso 5 N (50 ml), THF (50 ml) y hielo y se agitó durante 1 hora. Se concentró la mezcla al vacío y se recogió el residuo de color blanco resultante a través de una columna SCX-2 eluyendo con metanol seguido de amoníaco 3 N en metanol, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (625 mg, 50%). EM (EN+) m/z: 254,1 (M+H)⁺

Preparación 76

3-Aminometil-6-[(2-metil-2-propano)sulfonilmetil]-piridina

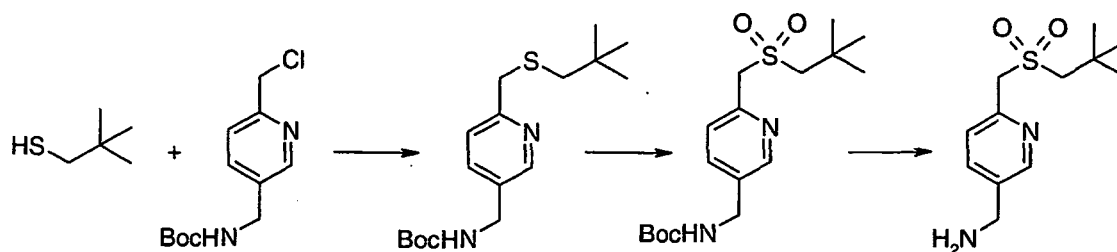


1-Hidroxi-6-[(2-metil-2-propano)sulfonilmetil]-piridin-3-carbonitrilo: A una solución de 6-(terc-butiltio)metil-piridina-3-carbonitrilo (2,5 g, 12,13 mmol) en TFA (17 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno en agua (16,8 ml, sol. al 30%) y se calentó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró al vacío y se recogió el producto en bruto resultante en NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). Se extrajo la fase acuosa varias veces con EtOAc (100 ml cada vez). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (2,8 g, 100%). EM (EN+) m/z: 255 (M+H)⁺, 277 (M+Na)⁺.

3-Aminometil-6-[(2-metil-2-propano)sulfonilmetil]-piridina: Se añadió una solución de 1-hidroxi-6-[(2-metil-2-propano)sulfonilmetil]-piridina-3-carbonitrilo (150 mg, 0,59 mmol) en etanol (12 ml) a una suspensión acuosa de Ni Raney (50%, 1 g). Se sometió la suspensión a hidrogenación a 413,69 kPa (60 psi) durante 10 h y después se filtró la mezcla a través de Celite®, proporcionando una mezcla inseparable del compuesto del título y el N-óxido correspondiente. Se recogió esta mezcla en DCM (5 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (196 mg, 0,9 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/EtOAc (gradiente de 7:3 a 0:1), obteniendo 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-[(2-metil-2-propano)sulfonilmetil]-piridina en forma de un sólido de color blanco (93 mg). Se diluyó este material en DCM (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se concentró al vacío, el residuo se recogió en metanol y se filtró a través de una columna SCX-2 eluyendo con metanol seguido de amoníaco 3 N en metanol, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (66 mg, 46%). EM (EN+) m/z: 243 (M+H)⁺.

Preparación 77

3-Aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)sulfonilmetil]-piridina



2,2-Dimetil-propano-1-tiol: Se añadieron azufre (3,05 g, 95 mmol) y éter (60 ml) a cloruro de 2,2-dimetilpropilmagnesio (95 ml, 95 mmol, solución 1 M en éter dietílico) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se enfrió a 0 °C y se añadió HCl acuoso 1 N (120 ml). Se extrajo en éter dietílico (~100 ml) mediante extracción continua. Se destiló éter dietílico a través de una columna Vigreux de 22 cm de largo mediante calentamiento con un baño de aceite (50-120 °C) en una atmósfera de nitrógeno. Se eliminó la columna Vigreux y se instaló una cabeza de destilación de ruta corta. Se destiló el producto (60-100 °C) con el baño de aceite a ~140 °C, obteniendo el intermedio deseado (8,5 g, 86%).

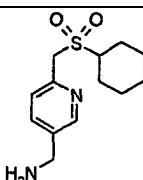
3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-[(2,2-dimetilpropil)tiometil]-piridina: En una atmósfera de nitrógeno, se añadió metóxido sódico (630 mg, 3,51 mmol, 30% p/p en metanol) a una mezcla en agitación de 2,2-dimetil-propan-1-ol (365 mg, 3,51 mmol) y metanol (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-clorometil-piridina (450 mg, 1,76 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (IQPA+) *m/z*: 325 (M+H)⁺.

3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-6-[(2,2-dimetil-propano)-sulfonilmetil]-piridina: Se añadió m-CPBA (977 mg, 4,36 mmol, puro al 70-77%) a una solución de 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-[(2,2-dimetilpropil)tiometil]-piridina (700 mg, 2,16 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se diluyó la mezcla con K₂CO₃ acuoso al 10% (30 ml) y DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (45 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1), obteniendo el intermedio deseado (480 mg, 62%). EM (IQPA+) *m/z*: 357 (M+H)⁺.

3-Aminometil-6-[(2,2-dimetil-propano)sulfonilmetil]-piridina: Se burbujeó cloruro ácido en una mezcla de 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-[(2,2-dimetilpropano)sulfonilmetil]-piridina (480 mg, 1,35 mmol), metanol (10 ml) y EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente hasta que se saturó. Después de agitar durante 1 h, se concentró la mezcla al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (gradiente de 1:0 a 1:1), obteniendo el compuesto del título (325 mg, 94%). EM (IQPA+) *m/z*: 257 (M+H)⁺.

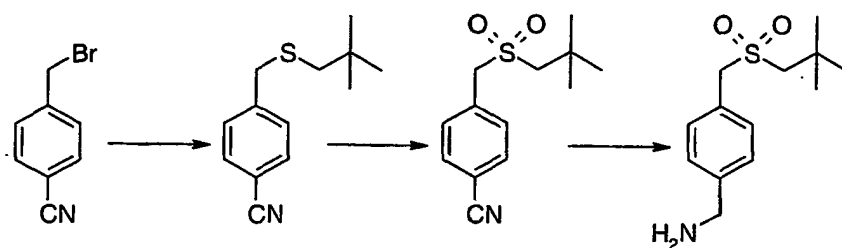
Preparación 78

El compuesto de la Preparación 78 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 77 usando 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-clorometil-piridina y ciclohexanol. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) <i>m/z</i>
78		3-Aminometil-6-(ciclohexanosulfonil)metil-piridina	43	269 (M+H) ⁺

Preparación 79

4-(2,2-Dimetilpropano-sulfonilmetil)-bencilamina



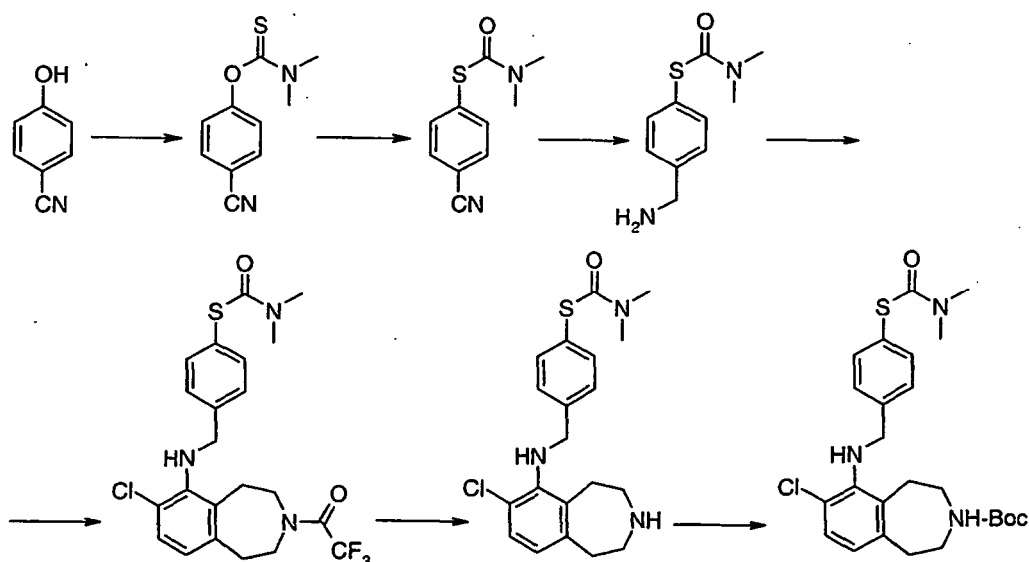
4-(2,2-Dimetilpropano-tiometil)-benzonitrilo: Se añadió hidruro sódico (317 mg, 7,92 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución de 2,2-dimetil-propano-1-ol (635 mg, 6,09 mmol) en DMF anhidra (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 15 min, se añadió 4-(bromometil)-benzonitrilo (597 mg, 3,04 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron dos veces los extractos orgánicos combinados con agua, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto deseado (867 mg, 100%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) *m/z*: 220 (M+H)⁺.

4-(2,2-Dimetilpropano-sulfonilmetil)-benzonitrilo: Se disolvió 4-(2,2-dimetilpropano-tiometil)-benzonitrilo (867 mg, 3,95 mmol) en DCM (20 ml). Se enfrió la mezcla a 0 °C, y se añadió lentamente m-CPBA (1,95 g, 8,69 mmol, puro al 70-77%). Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (2 x). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto deseado (966 mg, 97%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (IQPA+) *m/z*: 252 (M+H)⁺.

4-(2,2-Dimetilpropano-sulfonilmetil)-bencilamina: Se añadió cloruro de cobalto (II) hexahidrato (1,83 mg, 7,7 mmol) a una solución de 4-(2,2-dimetilpropano-sulfonilmetil)-benzonitrilo (966 mg, 3,85 mmol) en metanol (25 ml). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se agitó durante 15 min. Se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (1,46 g, 38,49 mmol) en pequeños lotes, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla con agua y se repartió entre agua y cloroformo. Se extrajo tres veces la fase acuosa con cloroformo/iso-propanol (3:1). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 35 min, 85:15; 50 ml/min), dando el compuesto del título (181 mg, 49%). EM (IQPA+) *m/z*: 256 (M+H)⁺.

Preparación 80

3-(terc-Butoxicarbonil)-7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



4-Dimetiltiocarbamoiloxi-benzonitrilo: Se añadió hidruro sódico (1,21 g, 95%) a una solución de 4-cianofenol (5,71 g, 47,98 mmol) en THF anhidro (70 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (5,93 g, 47,98 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo un sólido. Se lavó el sólido con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido (4,41 g, 75%).

4-Dimetilcarbamoiltio-benzonitrilo: Se puso 4-dimetiltiocarbamoiloxi-benzonitrilo (8,3 g, 40,29 mmol) en un tubo cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético. Se sumergió el tubo en un baño de aceite precalentado a 210 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió el contenido en DCM y se transfirió la solución a un matraz de fondo redondo. Se concentró al vacío, obteniendo un sólido. Se lavó el sólido con hexano y después se enfrió éter dietílico frío. Se filtró y se secó al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color beige (7,5 g, 90%).

4-Dimetilcarbamoiltio-bencilamina: Se disolvió 4-dimetilcarbamoiltio-benzonitrilo (3,07 g, 14,9 mmol) en THF anhidro (30 ml). Se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (4,24 ml, 44,7 mmol, solución 1 M en éter dietílico) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol gota a gota hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX eluyendo con metanol y amoníaco 2 M en metanol, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite ligeramente impuro (2,9 g). Se disolvió el aceite (2,9 g) en DCM y se añadió cloruro ácido 2 M en éter. Se agitó la mezcla durante 1 h y se concentró al vacío, obteniendo un sólido. Se suspendió el sólido en DCM y se añadió éter dietílico para precipitar la sal. Se filtró y se secó el sólido al vacío, obteniendo la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,33 g, 64%). Se eluyó el compuesto a través de una columna SCX, obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite. EM (EN+) *m/z*: 211 (M+H)⁺.

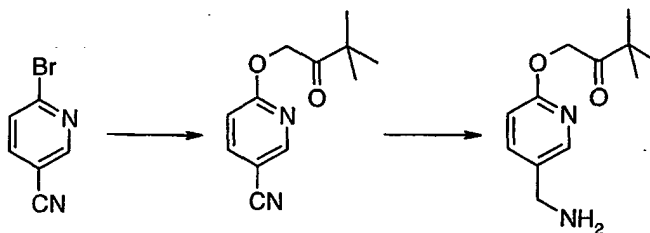
7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (348 mg, 0,8 mmol) con 4-dimetilcarbamoiltio-bencilamina (345 mg, 1,6 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el intermedio deseado (170 mg, 43%).

7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (151 mg, 0,3 mmol), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite (114 mg, 94%) adecuado para su uso sin purificación adicional.

3-(terc-Butoxicarbonil)-7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (114 mg, 0,29 mmol) en DCM anhidro (3 ml). Se enfrió la solución a 0 °C y se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (64 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el compuesto del título (130 mg, 91%).

Preparación 81

3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridina

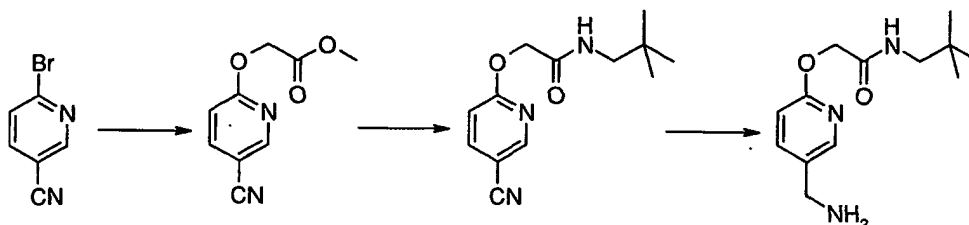


6-(3,3-Dimetil-2-oxo-butoxi)-piridina-3-carbonitrilo: Se disolvió hidruro sódico (380 mg, 9,5 mmol) en DMF anhidra (7 ml). Se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota 1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-ona (1,1 g, 9,5 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió una solución de 6-bromo-nicotinonitrilo en DMF (7 ml) y se calentó a 70 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción con hielo/agua y se trató secuencialmente con EtOAc y agua. Se secó la fracción orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el intermedio deseado (424 mg, 50%). EM (EN⁺) *m/z*: 219 (M+H)⁺.

3-Aminometil-6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridina: Se burbujeó nitrógeno en una solución de 6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridina-3-carbonitrilo (400 mg, 1,8 mmol) en metanol (36 ml) con 3 gotas de HCl concentrado durante 10 min. Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 80 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite®. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó por cromatografía SCX, obteniendo el compuesto del título (223 mg, 55%). EM (EN⁺) *m/z*: 223 (M+H)⁺.

Preparación 82

3-Aminometil-6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridina



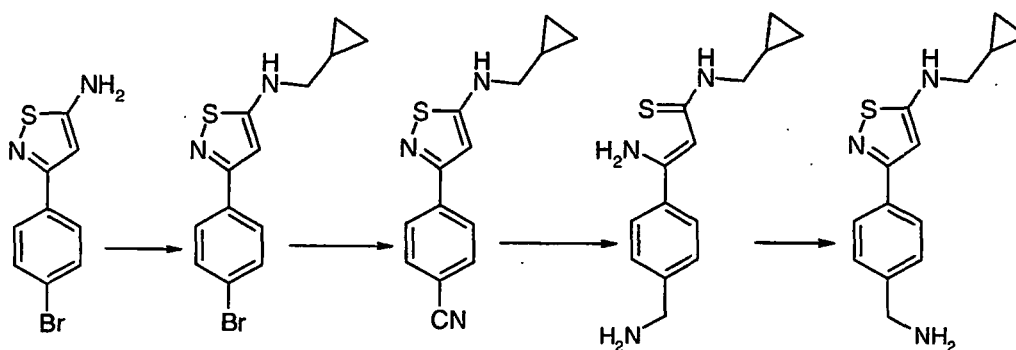
6-Metoxicarbonilmetoxi-piridina-3-carbonitrilo: Se disolvió hidruro sódico (380 mg, 9,5 mmol) en DMF anhidra (7 ml). Se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota 2-hidroxiacetato de metilo (0,7 ml, 9,5 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió una solución de 6-bromo-nicotinonitrilo en DMF (7 ml) y se calentó a 70 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción con hielo/agua y se trató secuencialmente con EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el intermedio deseado (461 mg, 63%). EM (EN⁺) *m/z*: 193 (M+H)⁺.

6-[(2,2-Dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridina-3-carbonitrilo: Se disolvió en una atmósfera de nitrógeno 2,2-dimetilpropilamina (1,7 ml, 14,1 mmol) en THF anhidro (10 ml). Se enfrió la solución a 0 °C y se añadió DIBAL-H (13,6 ml, 13,6 mmol, solución 1 M en tolueno). Se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió este complejo a una solución de 6-metoxicarbonilmetoxi-piridina-3-carbonitrilo (461 mg, 2,4 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con EtOAc, y se inactivó con KHSO₄ al 5%. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1), obteniendo el intermedio deseado (320 mg, 54%). EM (EN+) *m/z*: 248 (M+H)⁺.

3-Aminometil-6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridina: Se burbujeó nitrógeno en una solución de 6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridina-3-carbonitrilo (320 mg, 1,3 mmol) en metanol (26 ml) con 3 gotas de HCl concentrado durante 10 min. Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa E101, 64 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite®, se concentró el filtrado al vacío y se purificó por cromatografía SCX, obteniendo el compuesto del título (314 mg, 96%). EM (EN+) *m/z*: 252 (M+H)⁺.

Preparación 83

4-[5-(Ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-bencilamina



3-[(4-Bromo-fenil)-isotiazol-5-il]-ciclopropilmetil-amina: Se añadió ácido acético (1,4 ml, 23,5 mmol) a una suspensión de 3-(4-bromo-fenil)-isotiazol-5-ilamina (1,0 g, 3,9 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (2,5 g, 11,8 mmol) y ciclopropano carboxaldehído (275 mg, 3,9 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la solución resultante durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con DCM (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 9:1 a 3:2), obteniendo el intermedio deseado (800 mg, 66%). EM (EN+) *m/z*: 309,1 (M+).

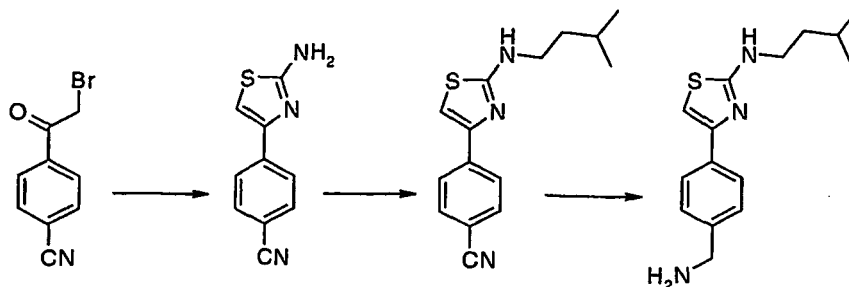
4-[5-(Ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-benzonitrilo: Se suspendió 3-[(4-bromofenil)-isotiazol-5-il]-ciclopropilmetil-amina (800 mg, 2,6 mmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (119 mg, 0,13 mmol), DPPF (172 mg, 0,31 mmol) y cianuro de cinc (182 mg, 1,6 mmol) en DMF a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 16 h a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó con NaCl acuoso al 5% (20 ml). Se recogió la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 9:1 a 3:2), obteniendo el intermedio deseado (450 mg, 68%). EM (EN+) *m/z*: 256,1 (M+H)⁺.

4-[1-Amino-2-(ciclopropilmetil-tiocarbamoil)-vinil]-bencilamina: Se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (3,0 ml, 3,0 mmol) a una solución de 4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-benzonitrilo (210 mg, 0,82 mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min, después se interrumpió la reacción secuencialmente con agua (0,3 ml) y NaOH acuoso 5 N (0,3 ml). Se filtró la suspensión a través de Celite®, se secó el filtrado sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (8 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (20:1), obteniendo el intermedio deseado (110 mg, 51%). EM (EN+) *m/z*: 245,1 (M-NH₃+H)⁺.

4-[5-(Ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-bencilamina: Se añadió una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (0,13 ml, 1,1 mmol) a una solución de 4-[1-amino-2-(ciclopropilmetil-tiocarbamoil)-vinil]-bencilamina (150 mg, 0,57 mmol) en metanol (5 ml). Se agitó la solución durante 16 h a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con sulfito ácido sódico acuoso saturado (1 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 30 ml), se recogió la fase orgánica y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (4 g) eluyendo con DCM/amoniaco en metanol (97:3), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (68 mg, 46%). EM (EN+) *m/z*: 243,1 (M-NH₃+H)⁺.

Preparación 84

4-[2-(3-Metil-butilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina



4-(2-Amino-tiazol-4-il)-benzonitrilo: Se suspendió bromuro de 4-cianofenacilo (40 g, 179 mmol), tiourea (13,6 g, 181 mmol) y bicarbonato sódico (15,3 g, 181 mmol) en etanol absoluto (560 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente, se filtró, se lavaron los sólidos con etanol (100 ml), agua (3 x 75 ml) y hexano (3 x 75 ml). Se recogió el sólido de color amarillo, se añadió agua (200 ml) y se agitó la suspensión durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó el sólido con hexano (exceso). Se suspendió el sólido en EtOAc (50 ml) y se concentró al vacío dos veces para retirar el agua residual. Se recogió el intermedio deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (36 g, 99%). EM (EN+) m/z : 202,1 (M+H)⁺.

4-[2-(3-Metil-butilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo: Se suspendió 4-(2-amino-tiazol-4-il)-benzonitrilo (2,0 g, 9,9 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (6,3 g, 29,7 mmol), isovaleraldehído (1,7 g, 19,8 mmol) y ácido acético (3,6 ml) en 1,2-dicloroetano (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml, pH a 7,0-7,5). Se extrajo dos veces la mezcla con DCM (100 ml) y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 20:1 a 3:2), obteniendo el intermedio deseado (1,8 g, 67%). EM (EN+) m/z : 272 (M+H)⁺.

4-[2-(3-Metil-butilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina: Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (210 mg, 5,5 mmol) durante 3 min a una solución de 4-[2-(3-metil-butilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo (500 mg, 1,8 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a 60 °C. Se enfrió la mezcla, se inactivó lentamente con agua (0,2 ml) y NaOH 1 N (0,2 ml). Se añadió sulfato sódico para absorber el agua residual, se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó con DCM (50 ml) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía SCX, obteniendo el intermedio deseado (493 mg, 97%). EM (EN+) m/z : 276 (M+H)⁺.

Preparaciones 85-88

Los compuestos de las Preparaciones 85-88 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 84 usando 4-(2-amino-tiazol-4-il)-benzonitrilo y el aldehído apropiado. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
85		4-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina	26	276
86		4-(2-Ciclopentilmetilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	18	288

(continuación)

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
87		4-(2-Ciclohexilmetilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	38	302,3
88		4-[2-(3,3,3-Trifluoropropilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina	14	302

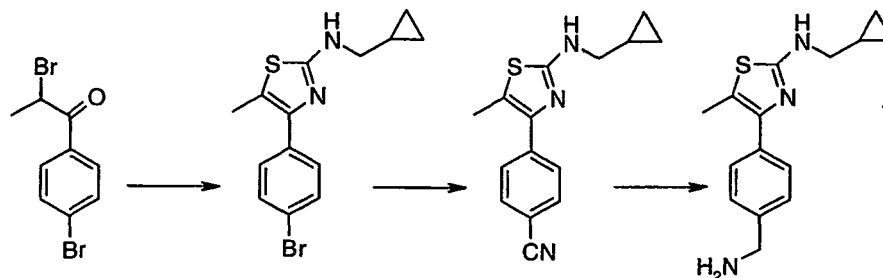
Preparación 89

5 El compuesto de la Preparación 89 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 4 usando bromuro de 4-cianofenacilo y benciltiourea. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Prep.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
89		4-(2-Bencilamino-tiazol-4-il)-bencilamina	25	296 (M+H) ⁺

Preparación 90

4-(2-Ciclopropilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-bencilamina



10 1-Bromo-4-(2-ciclopropilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-benceno: Se suspendió 2,4'-dibromopropiufenona (2,92 g, 10 mmol), ciclopropilmetil-tiourea (1,3 g, 10 mmol) y bicarbonato sódico (840 mg, 10 mmol) en etanol absoluto (50 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (400 ml) y se filtró el sólido de color blanquecino resultante. Se lavó el sólido con hexano (10 ml) y se secó al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 74%). EM (EN-) m/z: 321 (M-H)⁻.

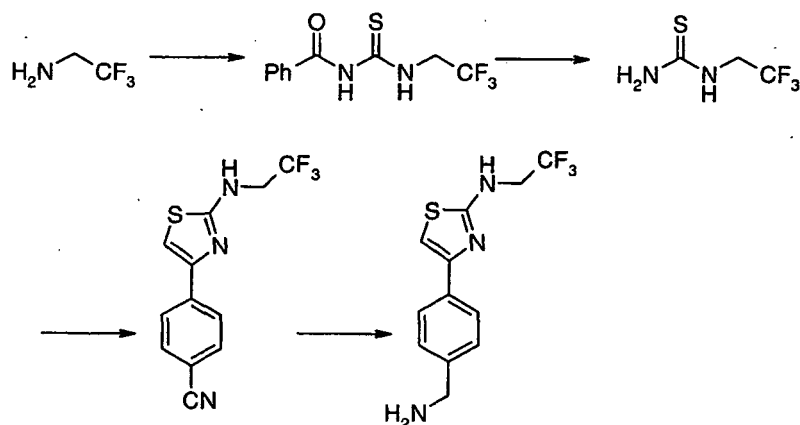
15 4-(2-Ciclopropilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-benzonitrilo: Se suspendió 1-bromo-4-(2-ciclopropilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-benceno (1,0 g, 3,09 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (275 mg, 0,494 mmol), cianuro de cinc (325

mg, 2,75 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (254 mg, 0,28 mmol) en DMF (6 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró sobre Celite®. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 19:1 a 7:3 durante 30 min; 40 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (416 mg, 52%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) m/z : 270 (M+H)⁺.

4-(2-Ciclopropilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-bencilamina: Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (4,6 ml, 4,6 mmol) durante 5 min a una solución de 4-(2-ciclopropilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-benzonitrilo (410 mg, 1,52 mmol) en THF anhidro (10 ml). Se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (5 ml), éter (50 ml), NaOH 3 N (5 ml) y más cantidad de agua (15 ml). Se agitó vigorosamente durante 30 min y se filtró sobre un lecho de Celite®. Se lavó el filtrado con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (340 mg, 82%) que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 274 (M+H)⁺.

Preparación 91

4-[2-(2,2,2-Trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina



1-Benzoil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-tiourea: Se disolvió trifluoroetilamina (2,2 g, 22 mmol) en cloroformo (20 ml) y se añadió la solución a una mezcla de isotiocianato de benzoilo (3,5 g, 22 mmol) en cloroformo (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla en un matraz cerrado herméticamente durante 16 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido (5,5 g, 95%). EM (EN+) m/z : 263 (M+H)⁺.

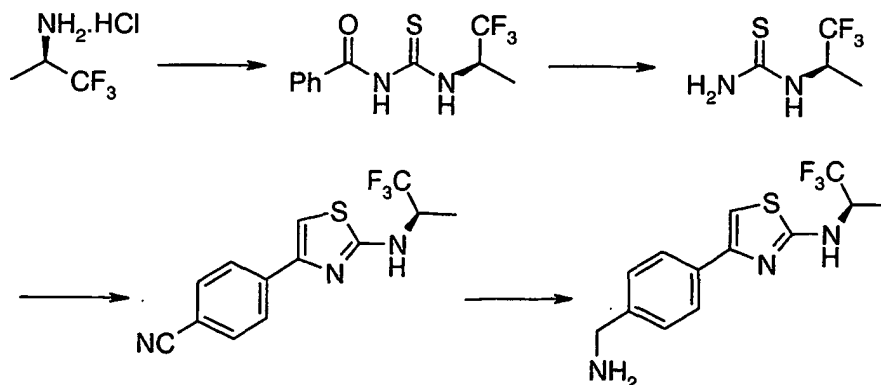
2,2,2-Trifluoroetil-tiourea: Se suspendió 1-benzoil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-tiourea (5,5 g, 21,2 mmol) y carbonato potásico (11,7 g, 84,7 mmol) en metanol (180 ml) y agua (40 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la solución al vacío, dando una pasta. Se trituró con agua caliente (20 ml, 60 °C), se retiraron por filtración los sólidos, se lavaron con agua (20 ml, 25 °C) y hexano (exceso). Se recogieron los sólidos, se suspendieron en EtOAc y se concentraron dos veces al vacío para retirar el agua residual. Se secó el material en un horno de vacío a 45 °C durante 16 h, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanquecino (2,2 g, 66%). EM (EN+) m/z : 159,1 (M+H)⁺.

4-[2-(2,2,2-Trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo: Se suspendió bromuro de 4-cianofenacilo (1,4 g, 6,3 mmol), 2,2,2-trifluoroetil-tiourea (1,0 g, 6,3 mmol) y bicarbonato sódico (529 mg, 6,3 mmol) en etanol absoluto (30 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado (1,7 g, 95%). EM (EN+) m/z : 284 (M+H)⁺.

4-[2-(2,2,2-Trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina: Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (402 mg, 10,6 mmol) durante 3 min a una solución de 4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo (1,0 g, 3,5 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a 55 °C. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se inactivó lentamente con agua (0,4 ml) y NaOH 1 N (0,4 ml). Se añadió sulfato sódico para absorber el agua residual, se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM (50 ml) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía SCX, obteniendo el intermedio deseado (902 mg, 90%). EM (EN+) m/z : 288 (M+H)⁺.

Preparación 732

(R)-4-[2-(1-Metil-2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina



5 (R)-1-Benzil-3-(1-metil-2,2,2-trifluoroetil)-tiourea: Se disolvió clorhidrato de (R)-1-metil-2,2,2-trifluoroetilamina (3,73 g, 25 mmol) en cloroformo (50 ml) que contenía trietilamina (3,5 ml, 25 mmol). Se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (3,35 ml, 25 mmol) durante 10 min. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (200 g) eluyendo con hexano/EtOAc (de 19:1 a 4:1 durante 40 min; 50 ml/min), proporcionando el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (6,2 g, 90%).

10 (R)-1-(1-Metil-2,2,2-trifluoroetil)-tiourea: Se disolvió (R)-1-benzil-3-(1-metil-2,2,2-trifluoroetil)-tiourea (6,2 g, 22,5 mmol) en metanol y se añadió una solución de carbonato potásico (13,8 g, 100 mmol) en agua (30 ml). Se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó a sequedad, se disolvió el residuo en agua caliente (aprox. 100 ml) y se filtraron los cristales de color blanco resultantes. Se enfrió el filtrado a 0 °C, se sembró con cristales de la filtración de agua caliente, se filtraron y se recogieron los cristales de color blanco resultantes, obteniendo el intermedio deseado (2,9 g, 74%). EM (EN+) m/z : 173 (M+H)⁺.

20 (R)-4-[2-(1-Metil-2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo: Se disolvió bromuro de 4-cianofenacilo (1,82 g, 8,14 mmol), (R)-1-(1-metil-2,2,2-trifluoroetil)-tiourea (1,4 g, 8,14 mmol) y bicarbonato sódico (0,68 g, 8,14 mmol) en etanol absoluto. Se calentó a reflujo 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 2 días. Se filtró y se recogió el producto en bruto resultante en forma de un sólido de color castaño. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (34 g) eluyendo con hexano/EtOAc (de 19:1 a 4:1 durante 30 min, 4:1 durante 10 min; 40 ml/min), obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (1,23 g, 52%). EM (EN+) m/z : 298 (M+H)⁺.

25 (R)-4-[2-(1-Metil-2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina: Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (12 ml, 12 mmol) a una solución enfriada con hielo de (R)-4-[2-(1-metil-2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-benzonitrilo en THF anhidro (10 ml). Se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó por la adición lenta de agua (12 ml), éter (50 ml), NaOH 1 N (12 ml) y más cantidad de agua (36 ml). Se añadió EtOAc (50 ml), se agitó vigorosamente durante 20 min y se filtró sobre un lecho de Celite®. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (765 mg, 64%). EM (EN+) m/z : 302 (M+H)⁺.

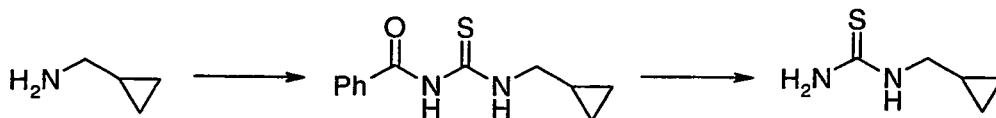
Preparación 93

30 El compuesto de la Preparación 93 puede prepararse básicamente como se ha descrito en la Preparación 92 usando clorhidrato de (S)-1-metil-2,2,2-trifluoroetilamina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

	Estructura	Compuesto	Rendimiento	EM (EN+) m/z
93		(S)-4-[2-(1-Metil-2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina	51	302 (M+H) ⁺

Preparación 94

Ciclopropilmetil-tiourea

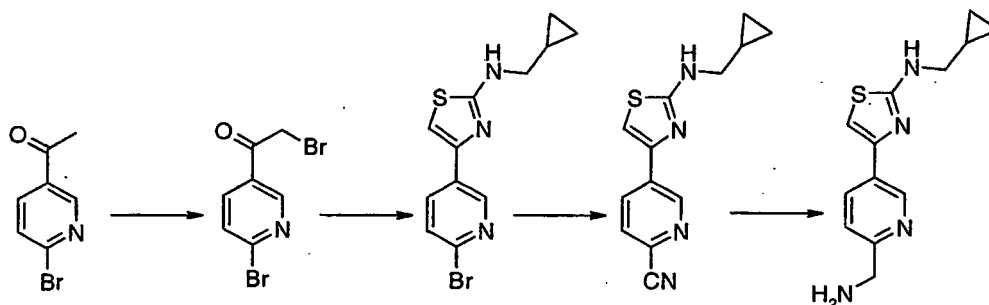


5 1-Benzoyl-3-ciclopropilmetil-tiourea: Se añadió isotiocianato de bencilo (500 g, 3,06 mol) a cloroformo (5 l) y se enfrió a $<5^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución de ciclopropilmetilamina (230 g, 3,22 mol) en cloroformo (500 ml) con agitación vigorosa manteniendo una temperatura por debajo de 20°C . Se eliminó el baño de hielo-agua, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (720 g, 100%). EM (IQPA) m/z : 235 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

10 Ciclopropilmetil-tiourea: Se añadió 1-benzoyl-3-ciclopropilmetil-tiourea (718 g, 3,06 mol) a metanol (6 l) y se calentó suavemente para su disolución. Se añadió una solución de carbonato potásico (1:70 kg, 12,3 mol) en agua (2 l) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró cualquier sólido que se formó y se concentró el filtrado al vacío hasta un 10% del volumen. Se diluyó el residuo con agua (2 l) y EtOAc (~3,5 l) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 2,5 l). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaOH acuoso 1 N (2 x 1 l) y salmuera (2 l). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió de nuevo el residuo en EtOAc caliente (4 l), se concentró al vacío hasta ~20% del volumen y se filtró el precipitado, aclarando con EtOAc frío ($\sim 5^{\circ}\text{C}$) (~500 ml). Se secó el sólido a alto vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (220 g, 55%). Se concentró el filtrado al vacío hasta ~10% del volumen y se filtró el precipitado, aclarando con EtOAc frío. Se secó el sólido a alto vacío, proporcionando un segundo extracto de ciclopropilmetil-tiourea en forma de un sólido de color blanquecino (103 g, 26%). Rendimiento total (323 g, 81%). EM (IQPA) m/z : 131 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Preparación 95

2-Aminometil-5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina



25 2-Bromo-5-(2-bromo-acetil)-piridina: Se añadió tribromuro de piridinio (7,0 g, 22 mmol) a una solución de 5-acetil-2-bromo-piridina (4,0 g, 20 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se inactivó la mezcla con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml, pH a 7,8). Se extrajo la mezcla con EtOAc (150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml) y se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite de color pardo oscuro (11,5 g) que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

30 6-Bromo-3-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina: Se suspendió 2-bromo-5-(2-bromo-acetil)-piridina en bruto (11,5 g, aprox. 48%), ciclopropilmetil-tiourea (2,2 g, 16,9 mmol) y bicarbonato sódico (1,7 g, 20 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se apagó el calentamiento y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión, después se lavaron los sólidos con etanol (50 ml), agua (2 x 50 ml) y hexano (exceso). Se secó el sólido en un horno de vacío durante 20 h a 50°C , obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color castaño (3,2 g, 61% en 2 etapas). EM (EN+) m/z : 312 ($\text{M}+2$) $^{+}$.

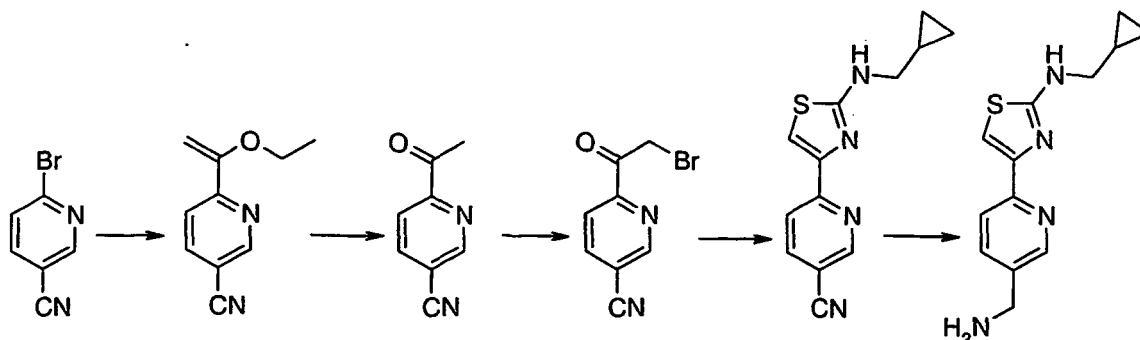
40 5-(2-Ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina-2-carbonitrilo: Se suspendió 6-bromo-3-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina (1,1 g, 3,6 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (320 mg, 0,6 mmol), cianuro de cinc (337 mg, 2,9 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (231 mg, 0,25 mmol) en DMF húmeda (6 ml). Se agitó la mezcla en un tubo cerrado herméticamente a 115°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con cloruro sódico acuoso al 5% (3 x 30 ml). Se recogió la fase orgánica y se concentró al

vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/(THF con metanol al 1%) (4:1), obteniendo el intermedio deseado (350 mg, 38%). EM (EN+) m/z : 257,3 (M+H)⁺.

2-Aminometil-5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina: Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (75 mg, 2,0 mmol) durante 1 minuto a una solución de 5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina-2-carbonitrilo (340 mg, 1,3 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla sucesivamente con agua (0,1 ml) y NaOH 1 N (0,1 ml). Se añadió sulfato sódico para absorber el agua residual, se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM (30 ml) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (97:3), obteniendo el compuesto del título (180 mg, 52%). EM (EN+) m/z : 261,3 (M+H)⁺.

Preparación 96

3-Aminometil-6-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina



6-(1-Etoxi-vinil)-nicotinonitrilo: Se suspendió 6-bromo-nicotinonitrilo (8,0 g, 43,7 mmol), 1-etoxivinil-tributylestannano (17,4 g, 48 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (1,5 g, 2,2 mmol) en acetonitrilo (680 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió fluoruro potásico acuoso saturado (100 ml), se agitó durante 30 min, después se filtró y se lavó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (250 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo el intermedio deseado (14,5 g) que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/z : 175 (M+H)⁺.

6-Acetil-nicotinonitrilo: Se disolvió 6-(1-etoxi-vinil)-nicotinonitrilo en bruto (14,5 g, aprox. 80%) en THF (120 ml) y ácido clorhídrico 2,5 N (40 ml). Se agitó la solución durante 16 h a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (pH a 7,5). Se extrajo la mezcla con EtOAc (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 9:1 a 3:1), obteniendo el intermedio deseado (4,2 g, 65%).

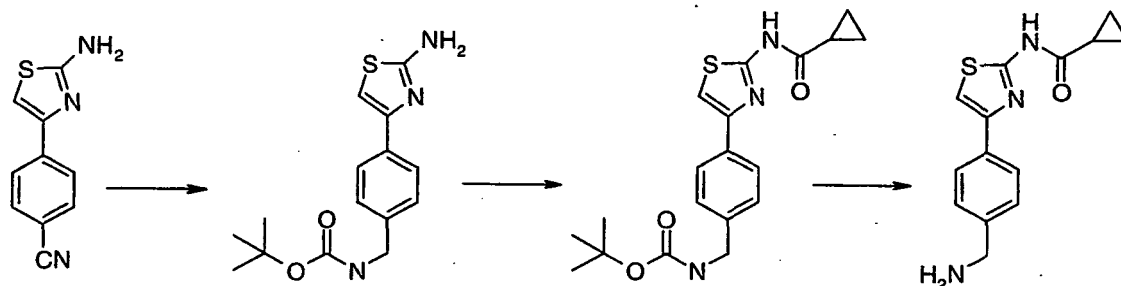
6-(2-Bromo-acetil)-nicotinonitrilo: Se añadió tribromuro de piridinio (9,2 g, 28,7 mmol) a una solución de 6-acetil-nicotinonitrilo (4,2 g, 28,7 mmol) en THF (200 ml) a temperatura ambiente. Se retiraron por filtración los sólidos y se lavaron con una cantidad mínima de THF. Se recrystalizó el sólido en EtOAc/hexano, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color naranja claro (5,2 g, 80%) que se usó sin purificación adicional. EM (EN-) m/z : 223 (M-H)⁻.

6-[2-(Ciclopropilmetilamino)-tiazol-4-il]-nicotinonitrilo: Se suspendió 6-(2-bromoacetil)-nicotinonitrilo en bruto (5,2 g), ciclopropilmetil-tiourea (2,7 g, 20,8 mmol) y bicarbonato sódico (1,95 g, 23,1 mmol) en etanol (135 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando un sólido. Se recrystalizó en etanol (20 ml) y agua (100 ml) a 5 °C, obteniendo el intermedio deseado en forma de un sólido de color castaño (4,8 g, 81%). EM (EN+) m/z : 257 (M+H)⁺.

3-Aminometil-6-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina: Se añadieron 6-[2-(ciclopropilmetilamino)-tiazol-4-il]-nicotinonitrilo (2,0 g, 7,8 mmol), Níquel Raney (2,0 ml) y amoniaco 2 M en metanol (200 ml) en un recipiente a presión en una atmósfera de nitrógeno. Se presurizó el recipiente a 413,69 kPa (60 psi) con hidrógeno, y se agitó la mezcla durante 6 h a 40 °C. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se concentró al vacío, dando un aceite. Se disolvió el aceite en EtOAc (300 ml) y hidróxido de amonio saturado (50 ml). Se agitó la solución durante 20 h en un matraz cerrado herméticamente a temperatura ambiente. Se recogió la fase orgánica y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX seguido de cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (gradiente de 99:1 a 85:15), obteniendo el compuesto del título (1,05 g, 51%). EM (EN+) m/z : 261 (M+H)⁺.

Preparación 97

4-[(2-Ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamina



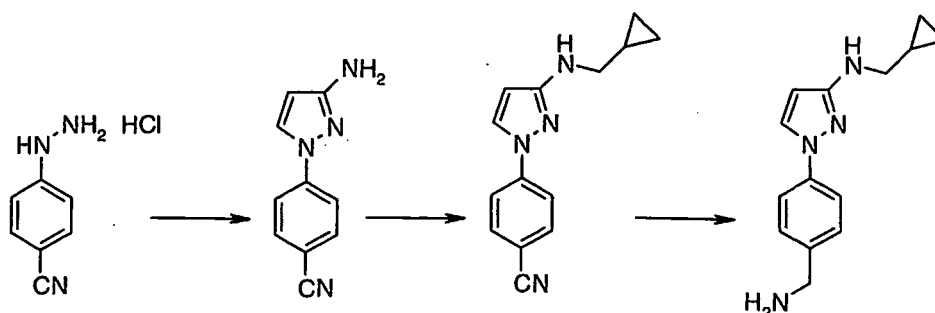
4-(2-Aminotiazol-4-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina: A una suspensión agitada mecánicamente de hidruro de litio y aluminio (2,64 g, 69,7 mmol) en dioxano anhidro (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió en porciones una suspensión calentada de 4-(2-amino-tiazol-4-il)-benzonitrilo (4 g, 19,9 mmol) en dioxano (200 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 75 °C durante 4 h y después se enfrió la mezcla a 0 °C. Se inactivó gota a gota la reacción con agua (2,6 ml). Se añadieron NaOH acuoso al 15% (2,6 ml) y agua (8 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente y se filtró la suspensión sobre Celite®. Se lavó la capa corta de Celite® con dioxano (500 ml) y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en dioxano (300 ml) y después se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (5,2 g, 23,8 mmol) en dioxano (100 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (500 ml) y se lavó la solución con NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano, se añadió gel de sílice (12 g) y se concentró la mezcla, dando un polvo. Se cargó el polvo sobre una columna seca fijada a una columna Analogix® (330 g) y se eluyó por cromatografía líquida preparativa (de 0:1 a 2:3 de EtOAc/hexano durante 33 min, 2:3 de EtOAc/hexano durante 33 min, de 2:3 a 1:0 de EtOAc/hexano durante 33 min, 1:1 de EtOAc/DCM durante 99 min; 35 ml/min), proporcionando el intermedio deseado (2,98 g, 49%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) *m/z*: 306,2 (M+H)⁺.

4-[(2-Ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina: A una mezcla de 4-(2-aminotiazol-4-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina (2,98 g, 9,76 mmol) en DCM/dioxano (2:1, 150 ml) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (2,0 ml, 15 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,1 ml, 12 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (500 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml). Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se combinaron el residuo con DCM y gel de sílice (12 g) y se concentró, dando un polvo. Se cargó el polvo sobre una columna seca fijada a una columna Analogix® (330 g) y se purificó por cromatografía líquida preparativa (de 0:1 a 1:4 de EtOAc/hexano durante 33 min, 1:4 de EtOAc/hexano durante 33 min, de 1:4 a 1:1 de EtOAc/hexano durante 33 min, 1:1 de EtOAc/hexano durante 66 min; 35 ml/min), proporcionando el intermedio deseado (2,381 g, 65%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) *m/z*: 374,2 (M+H)⁺.

4-[(2-Ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamina: A una solución de 4-[(2-ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina (2,381 g, 6,376 mmol) en DCM anhidro (53 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (45 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se eluyó el residuo a través de una columna SCX (20 g). Se disolvió el residuo en DCM, se añadió gel de sílice (14 g) y se concentró, dando un polvo. Se cargó el polvo sobre una columna seca fijada a una columna Analogix® (150 g) y se purificó por cromatografía líquida preparativa (de 0:1 a 1:4 de amoniaco 2 M en metanol/DCM durante 33 min, 1:4 de amoniaco 2 M en metanol/DCM durante 33 min; 35 ml/min), proporcionando el compuesto del título (1,668 g, 96%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) *m/z*: 274,1 (M+H)⁺.

Preparación 98

4-[3-(Ciclopropilmetil-amino)-pirazol-1-il]-bencilamina



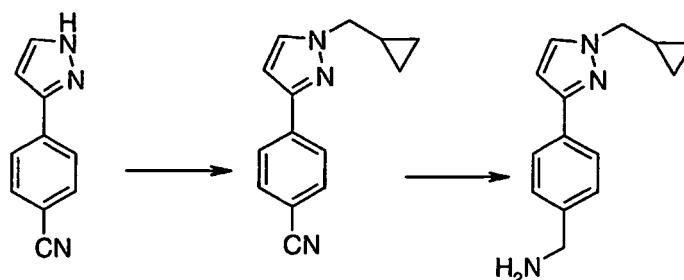
4-(3-Amino-pirazol-1-il)-benzonitrilo: Se suspendió clorhidrato de 4-cianofenil hidrazina (5 g, 29,58 mmol) en terc-butanol (60 ml). Se añadieron metoxiacilonitrilo (2,458 g, 29,58 mmol) y terc-butoxido potásico (3,975 g, 35,49 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C durante una noche. Se concentró al vacío y se repartió el residuo entre EtOAc/agua. Se extrajo la fase orgánica con ácido clorhídrico al 10%. Se neutralizó la fase acuosa con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un sólido que se lavó con éter/hexano. Se filtró y se secó el sólido al vacío, obteniendo el intermedio deseado.

4-[3-(Ciclopropilmetil-amino)-pirazol-1-il]-benzonitrilo: Se disolvió 4-(3-amino-pirazol-1-il)-benzonitrilo (200 mg) en 1,2-dicloroetano (12 ml). Se añadieron ácido acético (0,36 ml) y ciclopropanocarboxaldehído (0,08 ml, 1,06 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 40 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (674 mg, 3,18 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con agua. Se extrajo tres veces la mezcla con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo el intermedio deseado (136 mg, 54%) que se usó sin purificación adicional.

4-[3-(Ciclopropilmetil-amino)-pirazol-1-il]-bencilamina: Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (1,4 ml, 1,4 mmol) a una solución de 4-[3-(ciclopropilmetil-amino)-pirazol-1-il]-benzonitrilo (136 mg, 0,57 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a 60 °C. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua, NaOH 1 N y más cantidad de agua. Se diluyó con EtOAc, se agitó vigorosamente durante 20 min y se filtró a través de Celite®. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía SCX, obteniendo el intermedio deseado que se usó sin purificación adicional (130 mg, 94%). EM (EN+) *m/z*: 243 (M+H)⁺.

Preparación 99

4-(1-Ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilamina



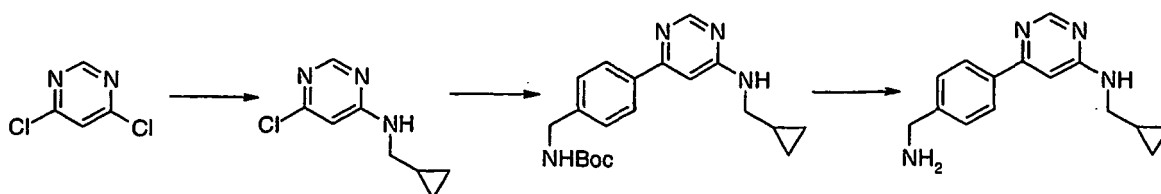
4-(1-Ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo: Se añadió hidruro sódico (64 mg, 2,65 mmol) a una solución de 4-(1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo (300 mg, 1,77 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 15 min a 0 °C y se añadió (bromometil)ciclopropano (206 µl, 2,12 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (75:25), obteniendo el intermedio deseado (256 mg, 65%).

4-(1-Ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilamina: Se burbujeó nitrógeno en una solución de 4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo (256 mg, 1,15 mmol) en metanol (48 ml) con 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado

durante 10 min. Se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa, 48 mg) y se sometió la mezcla a hidrogenación a presión atmosférica durante una noche. Se filtró la mezcla sobre Celite® y se concentró al vacío. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con AcOEt. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (207 mg, 80%). EM (EN+) *m/z*: 228 (M+H)⁺.

Preparación 100

4-[6-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamina



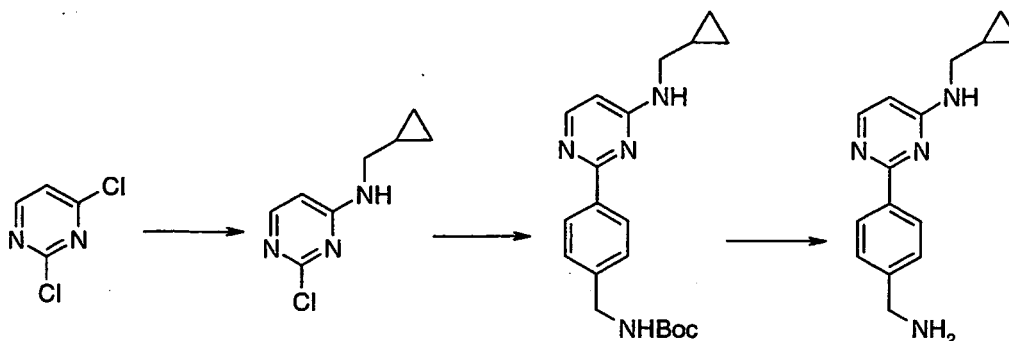
6-Cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidina: En un recipiente a reacción para microondas, se suspendió 4,6-dicloropirimidina (540 mg, 3,6 mmol), ciclopropilmetilamina (280 µl, 3,24 mmol) y diisopropiletilamina (1,25 ml, 7,2 mmol) en iso-propanol (3 ml). Se irradió en un microondas (300 vatios) a 140 °C durante 40 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (9:1 a 3:1 durante 30 min; 40 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (567 mg, 86%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) *m/z*: 184 (M+H)⁺.

4-[6-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina: En un recipiente a reacción para microondas, se suspendió 6-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidina (560 mg, 3 mmol), ácido [4-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)fenil]borónico (1,1 g, 4 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (190 mg, 0,15 mmol) en tolueno (4 ml). Se añadió etanol (1 ml) seguido de carbonato potásico (0,9 g, 6 mmol) disuelto en agua (300 µl). Se irradió en un microondas (300 vatios) a 120 °C durante 60 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en NaOH 1 N (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (de 4:1 a 2:3 durante 45 min; 40 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (450 mg, 38%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) *m/z*: 355 (M+H)⁺.

4-[6-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamina: Se disolvió 4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina (450 mg, 1,2 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX (5 g), obteniendo el compuesto del título (305 mg, 93%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) *m/z*: 255 (M+H)⁺.

Preparación 101

4-[4-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-il]-bencilamina



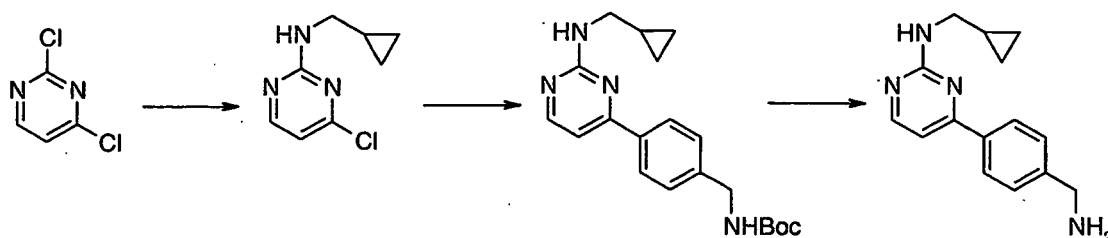
2-Cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidina: En un recipiente a reacción para microondas, se suspendió 2,4-dicloropirimidina (0,5 g, 3,36 mmol), ciclopropilmetilamina (275 µl, 3,18 mmol), y diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,72 mmol) en iso-propanol (2 ml). Se irradió en un microondas (300 vatios) a 130 °C durante 15 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (de 4:1 a 1:3 durante 45 min; 40 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (374 mg, 65%) en forma de un aceite incoloro.

4-[4-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina: Se suspendió 2-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidina (370 mg, 2 mmol), ácido [4-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)fenil]borónico (710 mg, 2,83 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0,10 mmol) en tolueno (3 ml). Se añadió etanol (0,5 ml) seguido de carbonato potásico (550 mg, 4 mmol) disuelto en agua (300 ml). Se irradió en un microondas (300 vatios) a 120 °C durante 90 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (100 ml) que contenía NaOH 1 N (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (de 4:1 a 1:4 durante 45 min; 40 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (105 mg, 20%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) *m/z*: 355 (M+H)⁺. Además se recuperó la 2-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidina sin reaccionar (100 mg).

4-[4-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-il]-bencilamina: Se disolvió 4-[4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina (100 mg, 0,28 mmol) en DCM (3 ml) que contenía ácido trifluoroacético (2 ml). Se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX (5 g), obteniendo el compuesto del título (68,5 mg, 90%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) *m/z*: 255 (M+H)⁺.

Preparación 102

4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamina



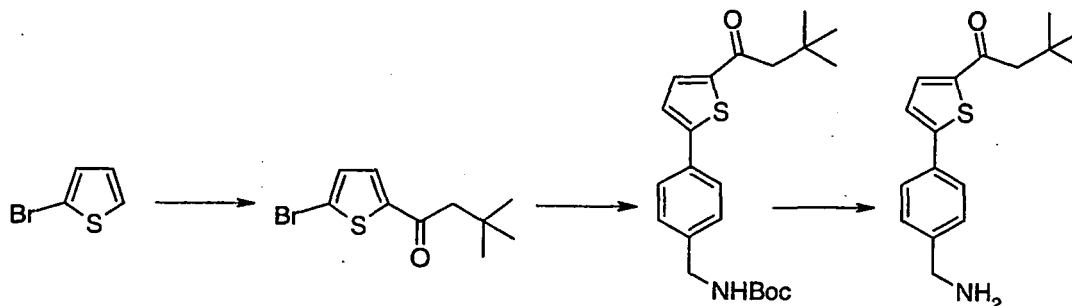
4-Cloro-2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidina: En un recipiente a reacción para microondas, se suspendió 2,4-dicloropirimidina (1,0 g, 6,7 mmol), ciclopropilmetilamina (550 ml, 6,0 mmol), y diisopropiletilamina (2,35 ml, 13,4 mmol) en tolueno (3 ml). Se irradió en un microondas (300 vatios) a 120 °C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (4:1 a 3:7 durante 30 min; 40 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (157,5 mg, 15%) en forma de un aceite incoloro.

4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina: Se suspendió 4-cloro-2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidina (155 mg, 0,62 mmol), ácido [4-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)fenil]borónico (160 mg, 0,86 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0,031 mmol) en tolueno (3 ml). Se añadió etanol (0,5 ml) seguido de carbonato potásico (175 mg, 1,24 mmol) disuelto en agua (300 ml). Se irradió en un microondas (300 vatios) a 120 °C durante 60 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (100 ml) que contenía NaOH 1 N (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con hexano/EtOAc (de 4:1 a 3:7 durante 30 min; 30 ml/min), obteniendo el intermedio deseado (200 mg, 90%) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (EN+) *m/z*: 355 (M+H)⁺.

4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamina: Se disolvió 4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-bencilamina (195 mg, 0,55 mmol) en DCM (3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX (5 g), obteniendo el compuesto del título (140 mg, 93%) adecuado para su uso sin purificación adicional. EM (EN+) *m/z*: 255 (M+H)⁺.

Preparación 103

4-[5-(3,3-Dimetilbutiril)tiofen-2-il]-bencilamina



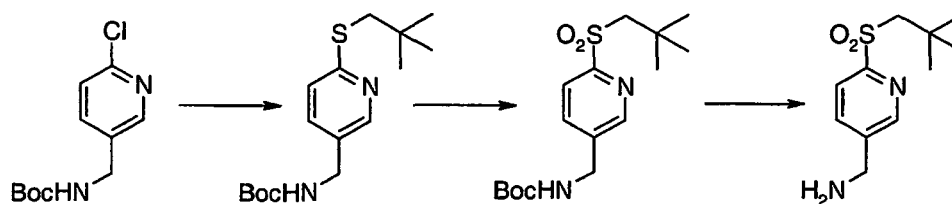
5 2-Bromo-5-(3,3-dimetilbutiril)-tiofeno: Se agitó durante una noche a temperatura ambiente una mezcla de 5-bromotiofeno (1 g, 6,1 mmol), cloruro de 3,3-dimetilbutirilo (1,3 ml, 9,1 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (378 mg, 0,6 mmol) en nitrometano (15 ml). Se lavó la mezcla secuencialmente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y agua. Se extrajo con cloroformo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano, obteniendo el intermedio deseado (1,3 g, 80%).

10 N-(terc-Butoxicarbonil)-4-[5-(3,3-dimetilbutiril)tiofen-2-il]-bencilamina: A una solución de 2-bromo-5-(3,3-dimetilbutiril)-tiofeno (187 mg, 0,7 mmol) en dioxano (7 ml) se le añadió una solución de Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,9 ml), ácido [4-(N-terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]borónico (216 mg, 0,8 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (41 mg, 0,03 mmol). Se calentó la mezcla a 90 °C durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el intermedio deseado (174 mg, 63%).

20 4-[5-(3,3-Dimetilbutiril)tiofen-2-il]-bencilamina: A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-4-[5-(3,3-dimetilbutiril)tiofen-2-il]-bencilamina (174 mg, 0,4 mmol) en diclorometano anhidro (0,3 ml) se le añadió una solución de cloruro ácido 4 M en dioxano (1,7 ml, 6,7 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX, obteniendo el compuesto del título (128 mg, 99%). EM (EN⁺) *m/z*: 288 (M+H)⁺.

Preparación 104

3-Aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)sulfonil]-piridina



25 N-(terc-Butoxicarbonil)-3-aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)tio]-piridina: Se añadió hidruro sódico (590 mg, 15,5 mmol, 60% en aceite mineral) a DMF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,2-dimetil-propano-1-tiol (966 mg, 9,27 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C. Se añadió 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-cloropiridina (1,5 g, 6,18 mmol) a la mezcla y se calentó a 70 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó cuidadosamente con agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (5 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 20 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con hexano:EtOAc (de 1:0 a 1:1 durante 1 h, 80 ml/min), proporcionando el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (915 mg, 48%). EM (IQPA) *m/z*: 211 (M-C₅H₈O₂+H)⁺.

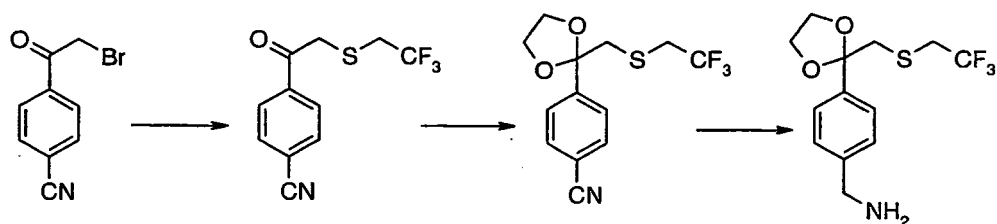
35 N-(terc-Butoxicarbonil)-3-aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)sulfonil]-piridina: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,83 g, ~70%, 7,44 mmol) a DCM (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-3-aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)tio]-piridina (924 mg, 2,98 mmol) en DCM (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se lavó la mezcla con NaOH acuoso 3 N (3 x 25 ml), agua (25 ml), y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice

(120 g), eluyendo con DCM/(cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:1 durante 1,5 h, 80 ml/min), proporcionando el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (961 mg, 94%). EM (IQPA) *m/z*: 243 (M-C₅H₈O₂+H)⁺.

- 5 3-Aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)sulfonil]-piridina: Se añadió *N*-(terc-butoxicarbonil)-3-aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)sulfonil]-piridina (1,13 g, 3,21 mmol) a metanol (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se burbujeó gas cloruro ácido anhidro gas en la mezcla hasta que se saturó y se agitó durante 1 h. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (45 g), eluyendo con DCM/(cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:3 durante 30 min; 80 ml/min), proporcionando el intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (344 mg, 42%). EM (IQPA) *m/z*: 243 (M+H)⁺.

10 Preparación 105

4-[2-(2,2,2-Trifluoroetiltio)-1,1-(etilenodioxi)etil]-bencilamina



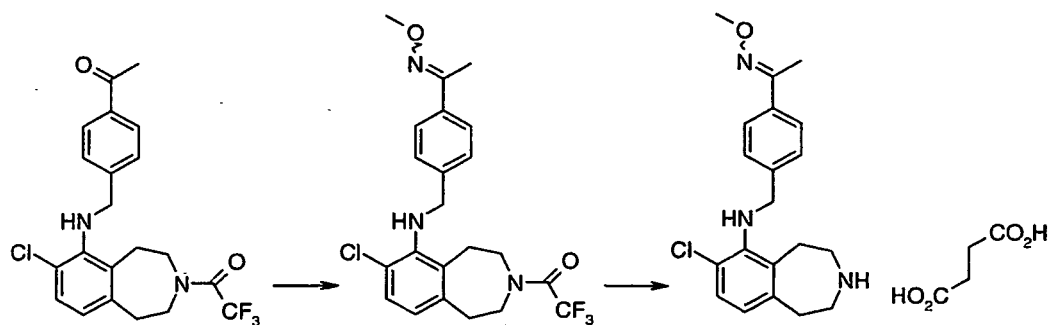
- 15 4-(2,2,2-Trifluoroetiltiometilcarbonyl)-benzonitrilo: A una solución de 2,2,2-trifluoroetanotiol (1,5 ml, 17,2 mmol) en THF anhidro (28 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (629 mg, 15,7 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió bromuro de 4-cianofenacilo (3,2 g, 14,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (7:3), obteniendo el intermedio deseado (3,1 mg, 84%).

- 20 4-[2-(2,2,2-Trifluoroetiltio)-1,1-(etilenodioxi)etil]-benzonitrilo: A una solución de 4-(2,2,2-trifluoroetiltiometilcarbonyl)-benzonitrilo (770 mg, 2,9 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se le añadieron etilenglicol (0,33 ml, 5,9 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (564 mg, 2,9 mmol) y se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el intermedio deseado (459 mg, 51%).

- 25 4-[2-(2,2,2-Trifluoroetiltio)-1,1-(etilenodiox)etil]-bencilamina: A una solución de 4-[2-(2,2,2-trifluoroetil-tio)-1,1-(etilenodiox)etil]-benzonitrilo (248 mg, 0,8 mmol) en THF anhidro (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió un complejo de borano-tetrahidofurano (9,8 ml, 9,8 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó gota a gota con metanol. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía SCX, obteniendo el compuesto del título (250 mg, 99%). EM (EN+) *m/z*: 308 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 1

Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-metoxiimino-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 35 Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (10 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,02 ml, 0,24 mmol) a una solución de 6-(4-acetil-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (50 mg, 0,12 mmol) en etanol (10 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 h. Se eliminó el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre DCM y HCl acuoso 0,1 N. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó

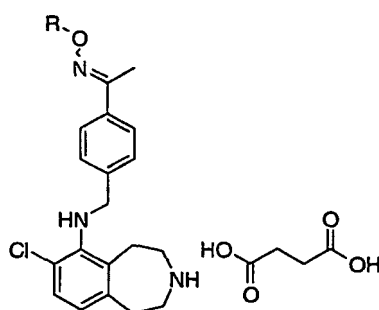
por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 95:5 a 1:1 durante 30 min). Se concentró al vacío, obteniendo 7-cloro-6-[4-(1-metoxiimino-etil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite incoloro (45 mg, 83%). EM (EN+) m/z : 454 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-[4-(1-metoxiimino-etil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (45 mg, 0,099 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(1-metoxiiminoetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite incoloro (30 mg, 85%) adecuado para su uso sin purificación adicional.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[4-(1-metoxiiminoetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (30 mg, 0,084 mmol), obteniendo el compuesto del título, una mezcla de los isómeros E y Z, en forma de un sólido de color blanco (35,7 mg, 89%). EM (EN+) m/z : 358 (M+H)⁺.

Ejemplos 2-3

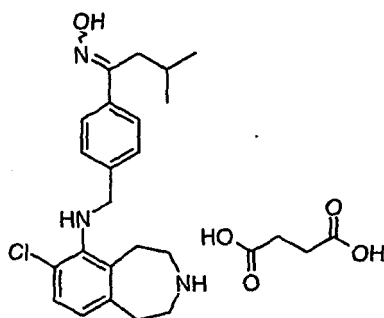
Los Ejemplos 2-3 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 6-(4-acetil-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y el clorhidrato de O-alquilhidroxilamina apropiado. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.



Ej.	R	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
2	Etilo	Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-etoxiimino-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	55	372 (M+H) ⁺
3	iso-Butilo	Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-isobutoxiimino-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	45	400 (M+H) ⁺

Ejemplo 4

Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-hidroxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (6,3 mg, 0,091 mmol) y piridina (15 μ l, 0,182 mmol) a una solución de 7-cloro-6-[4-(3-metil-butiril)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (42 mg, 0,091 mmol) en etanol (1 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 18 h. Se eliminó el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre DCM y HCl acuoso 0,1 N. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 95:5 a 1:1 durante 30 min).

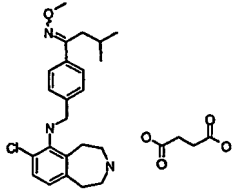
Se concentró al vacío, obteniendo 7-cloro-6-[4-(1-hidroxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un sólido de color blanquecino (19,1 mg, 44%). EM (EN+) m/z : 482 (M+H)⁺.

5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-[4-(1-hidroxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (45 mg, 0,099 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(1-hidroxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite incoloro (14,5 mg, 42%).

10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[4-(1-hidroxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (14,5 mg, 0,084 mmol), obteniendo el compuesto del título, una mezcla de los isómeros E y Z, en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 90%). EM (EN+) m/z : 386 (M+H)⁺.

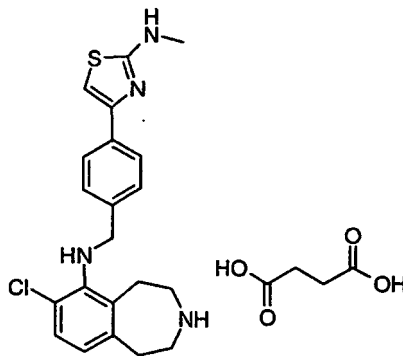
Ejemplo 5

El Ejemplo 5 puede prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 4 usando 7-cloro-6-[4-(3-metil-butiril)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y clorhidrato de O-metilhidroxilamina. El Ejemplo 5 se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros E y Z.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
5		Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-metoxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	44	400 (M+H) ⁺

Ejemplo 6

Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



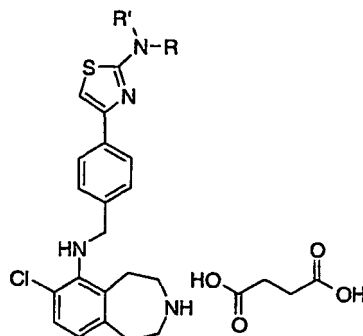
20 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3, usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,48 g, 1,14 mmol) y 4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-bencilamina (0,4 g, 1,8 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un sólido de color blanquecino (0,12 g, 21%). EM (EN+) m/z : 495 (M+H)⁺.

25 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (112 mg, 0,227 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de una espuma de color blanquecino (70 mg, 78%).

30 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (69 mg, 0,17 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (76,6 mg, 85%). EM (EN+) m/z : 399 (M+H)⁺.

Ejemplos 7-12

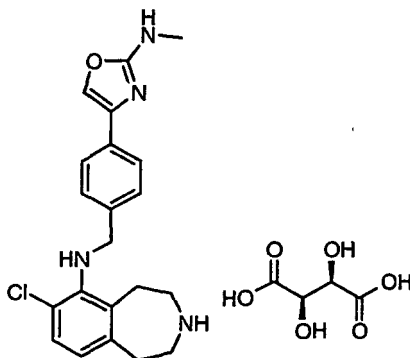
Los Ejemplos 7-12 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 6 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiadamente sustituida. Para los Ejemplos 11-12, la desprotección para obtener la base libre se realizó usando un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.



Ej.	R,R'	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) <i>m/z</i>
7	Etilo, H	Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-etilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	16	413 (M+H) ⁺
8	<i>iso</i> -Propilo, H	Succinato de 7-cloro-6-[4-(2- <i>iso</i> -propilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	48	427 (M+H) ⁺
9	<i>n</i> -Propilo, H	Succinato de 7-cloro-6-[4-(2- <i>n</i> -propilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	64	427 (M+H) ⁺
10	-(CH ₂) ₅ -	Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-piperidin-1-il-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	77	453 (M+H) ⁺
11	Ciclopropilmetilo, H	Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	82	439 (M+H) ⁺
12	<i>iso</i> -Butilo, H	Succinato de 7-cloro-6-[4-(2- <i>iso</i> -butilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	36	441 (M+H) ⁺

Ejemplo 13

10 (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



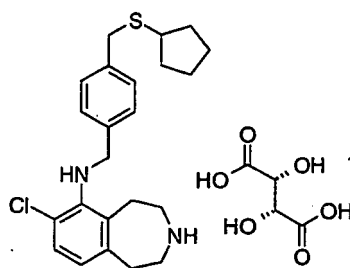
Se suspendió clorhidrato de 4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamina (485 mg, 1,8 mmol) en tolueno (10 ml) y DMF (1 ml) a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó, se puso al vacío después se purgó tres veces con nitrógeno. Se añadieron 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,5 g, 1,17 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (161 mg, 0,18 mmol), BINAP (219 mg,

0,35 mmol) y carbonato de cesio (1,6 g, 4,9 mmol) a la suspensión a 90 °C. Se agitó la mezcla a 95 °C durante 16 h en un matraz cerrado herméticamente. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío, dando un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/THF (gradiente de 40:1 a 4:1) seguido de SCX cromatografía (10 g) eluyendo con DCM y DCM/amoniaco 2 M en metanol (1:1, 50 ml), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (110 mg, 20%). EM (EN+) m/z : 479,2 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2 para desproteger 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (gradiente de 1:0 a 30:1), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se disolvió 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (27 mg, 0,07 mmol) y ácido (L)-tartárico (11 mg) en metanol. Se concentró al vacío, dando un aceite. Se trituró el aceite con éter dietílico y se eliminó el disolvente al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido (30 mg, 24%). EM (EN+) m/z : 383,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(ciclopentiltiometil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,4 g, 0,94 mmol) con 4-(ciclopentiltiometil)-bencilamina (229 mg, 1,03 mmol) en tolueno (10 ml). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isohexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 4:1), obteniendo 7-cloro-6-[4-(ciclopentiltiometil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (190 mg, 41%). EM (EN+) m/z : 498 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-[4-(ciclopentiltiometil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (190 mg, 0,38 mmol). Se purificó por cromatografía SCX eluyendo con metanol y amoniaco 3 N en metanol, obteniendo 7-cloro-6-[4-(ciclopentiltio-metil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (142 mg). Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, obteniendo el compuesto del título (195,4 mg, 93% en dos etapas). EM (EN+) m/z : 402 (M+H)⁺.

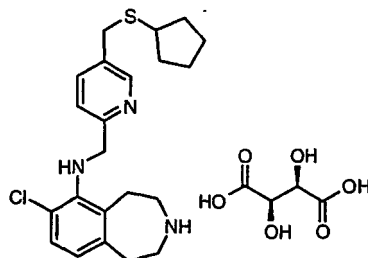
Ejemplo 85

El Ejemplo 15 puede prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 14 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 4-(ciclohexiltiometil)-bencilamina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
15		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(ciclohexiltiometil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	53	416 (M+H) ⁺

Ejemplo 16

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-ciclopentiltiometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (245 mg, 0,58 mmol) con 2-aminometil-5-ciclopentiltiometil-piridina (230 mg, 1 mmol) en tolueno (5 ml). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/THF (gradiente de 49:1 a 7:3), obteniendo 7-cloro-6-[(5-ciclopentiltiometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (170 mg, 59%). EM (EN+) m/z : 498,1 (M+H)⁺.
- 10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-3 para desproteger 7-cloro-6-[(5-ciclopentiltiometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (gradiente de 99:1 a 9:1), obteniendo 7-cloro-6-[(5-ciclopentiltiometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se disolvió 7-cloro-6-[(5-ciclopentiltiometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (68 mg, 0,14 mmol) y ácido (L)-tartárico (21 mg, 0,14 mmol) en metanol. Se concentró al vacío, dando un aceite. Se trituró el aceite con éter dietílico y se eliminó el disolvente al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido (85 mg, 48%). EM (EN+) m/z : 402,1 (M+H)⁺.
- 15

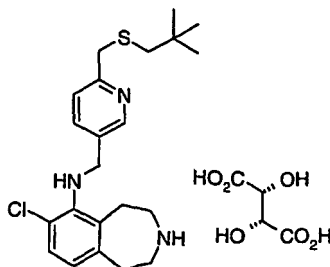
Ejemplos 17-19

- 20 Los Ejemplos 17-19 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 16 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la 2-aminometil-piridina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
17		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-ciclohexiltio-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	10	416,1 (M+H) ⁺
18		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-iso-propiltio-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	12	376,1 (M+H) ⁺
19		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-iso-butiltio-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	10	390,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 20

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propiltiometil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (586 mg, 1,37 mmol) con 3-aminometil-6-[(2,2-dimetilpropil)tiometil]-piridina (340 mg, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (10:1, 5:1 y 3:1) seguido de SCX cromatografía eluyendo con DCM y DCM/amoniaco 2 M en metanol (1:1). Se concentró al vacío, obteniendo 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propiltiometil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (0,2 g, 29%).

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propiltiometil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,2 g, 0,4 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (de 99:1 a 90:10), obteniendo 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propiltiometil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, obteniendo el compuesto del título (103 mg, 62%). EM (EN+) m/z: 405 (M+H)⁺.

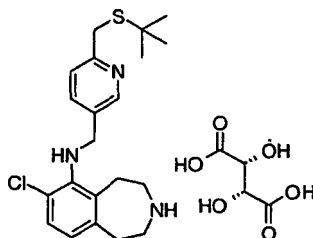
Ejemplos 21-23

Los Ejemplos 21-23 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 20 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la amina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
21		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-ciclohexiltiometil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	59	443 (M+H) ⁺
22		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	67	429 (M+H) ⁺
23		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	71	430 (M+H) ⁺

Ejemplo 24

(L)-Tartrato de 6-[(6-terc-Butiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



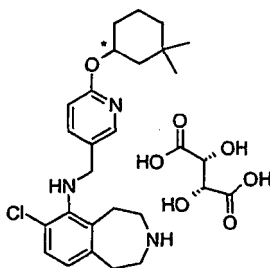
Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3. Se añadieron 3-aminometil-6-(terc-butiltio)metil-piridina (2,99 g, 14,2 mmol), 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (5,05 g, 11,9 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (275 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (II) (133 mg, 0,6 mmol), BINAP (560 mg, 0,9 mmol) y carbonato de cesio (5,82 g, 17,9 mmol) a tolueno (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 90 °C durante 12 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 100:0 a 85:15), obteniendo 6-[(6-terc-butiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (4,1 g, 71%). EM (IQPA+) m/z: 486 (M+H)⁺.

Se disolvió 6-[(6-terc-butiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (4,46 g, 9,24 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió una solución de carbonato potásico (5,1 g, 37 mmol) en agua (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el metanol al vacío, se diluyó el residuo con agua, y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX (20 g) eluyendo con metanol y una solución de NH₄OH (40 ml) en metanol (140 ml). Se concentró al vacío, obteniendo 6-[(6-terc-butiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina pura (3,6 g, 100%). EM (IQPA+) m/z: 390 (M+H)⁺.

Se disolvió 6-[(6-terc-butiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (3,6 g, 9,24 mmol) en metanol y se añadió ácido (L)-tartárico (1,25 g, 8,32 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se hizo homogénea. Se concentró la mezcla al vacío, se disolvió en agua y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (4,4 g, 88%). EM (IQPA+) m/z: 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, isómero 1



Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1 g, 2,54 mmoles) con 3-aminometil-6-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridina, isómero 1 (596 mg, 2,54 mmoles). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con ciclohexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 7:3), proporcionando 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, isómero 1 en forma de un aceite (870 mg, 62%).

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2, usando amoníaco 7 N en metanol/agua/THF (proporción 10:1:1) como disolvente, para desproteger 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, isómero 1. Se purificó por cromatografía SCX-2 eluyendo con metanol seguido de amoníaco 3 N en metanol, obteniendo 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, isómero 1 (673 mg). [α]_D²⁰ = -15,5° (c = 0,23, EtOH).

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, obteniendo el compuesto del título en forma de un

sólido (916 mg, 69% tres etapas). EM (EN+) m/z : 414,2 (M+H)⁺.

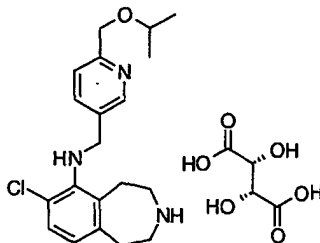
Ejemplos 26-32

Los Ejemplos 26-32 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 25 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la amina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación. La rotación óptica para el Ejemplo 26 también se muestra en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
26		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, Isómero 2	35	414 (M+H) ⁺ Base libre: $[\alpha]_D = +19^\circ$ (c = 0,25, EtOH)
27		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-(ciclopentiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	30	402 (M+H) ⁺
28		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-(ciclohexiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	21	416 (M+H) ⁺
29		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-(ciclohexiloxi-piridin-3-ilmetil)-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	45	386 (M+H) ⁺
30		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(4,4-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	60	414 (M+H) ⁺
32		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-(2-metil-2-propano-sulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	55	422 (M+H) ⁺

Ejemplo 33

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(6-iso-propoximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

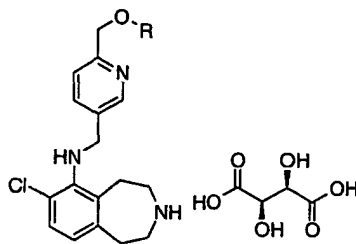


Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (408 mg, 0,96 mmol) con 3-aminometil-6-(isopropoxi)metil-piridina (190 mg, 1,05 mmol) en tolueno (8 ml). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isohexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1), obteniendo 7-cloro-6-[(6-isopropoximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. EM (EN+) m/z: 456 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-[(6-isopropoximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se purificó por cromatografía SCX eluyendo con metanol y amoníaco 3 N en metanol y después por HPLC de fase inversa (columna Princeton SPHER-C₁₈ 100 Å 5 µm, 100 x 20 mm; 20-95% del disolvente B en 11 min, después 95% del disolvente B en 4 min; disolvente A: agua, ácido acético al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo, ácido acético al 0,1%; 20 ml/min). Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, obteniendo el compuesto del título (76 mg, 22%). EM (EN+) m/z: 361 (M+H)⁺.

Ejemplos 34-36

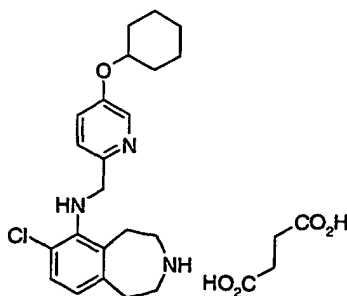
Los Ejemplos 34-36 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 33 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la 3-aminometilpiridina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.



Ej.	R	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
34	2,2-Dimetil-propilo	(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(2,2-dimetilpropoximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	9	388 (M+H) ⁺
35	Ciclopentilo	(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(ciclopentiloximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	50	387 (M+H) ⁺
36	Ciclohexilo	(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(ciclohexiloximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	11	401 (M+H) ⁺

Ejemplo 37

Succinato de 7-cloro-6-[(5-ciclohexiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (705 mg, 1,66 mmol) y 2-aminometil-5-ciclohexiloxi-piridina (410 mg, 1,99 mmol). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (150 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1), obteniendo 7-cloro-6-[(5-ciclohexiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (520 mg, 65%). EM (IQPA+) m/z : 482 (M+H)⁺.
- 10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-[(5-ciclohexiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (520 mg). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX, obteniendo 7-cloro-6-[(5-ciclohexiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (510 mg, 92%).
- 15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[(5-ciclohexiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (510 mg), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (590 mg, 82%). EM (IQPA+) m/z : 386 (M+H)⁺.

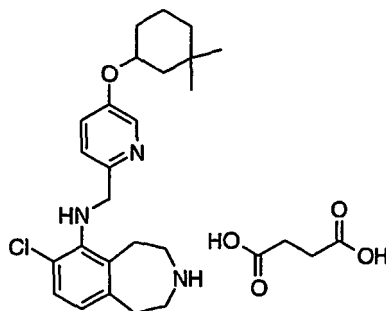
Ejemplo 38

- 20 El Ejemplo 38 puede prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 37 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 2-aminometil-5-cicloheptiloxi-piridina. La desprotección para obtener la base libre se realizó usando un procedimiento similar al Procedimiento General 2-3. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
38		Succinato de 7-cloro-6-[(5-cicloheptiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	32	400 (M+H) ⁺

Ejemplo 39

Succinato de 7-cloro-6-{5-[(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



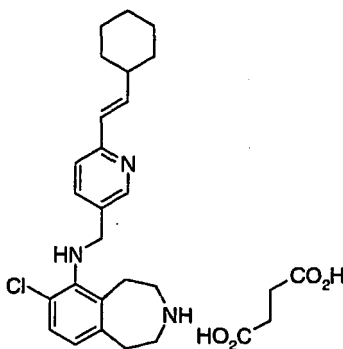
5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-1 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (378 mg, 0,888 mmol) y 2-aminometil-5-(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridina (260 mg, 1,11 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 2:1), obteniendo 7-cloro-6-{5-[(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo claro (107 mg, 24%). EM (IQPA+) m/z : 510 (M+H)⁺.

10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-{5-[(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (106 mg, 0,208 mmol), obteniendo 7-cloro-6-{5-[(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite incoloro (68 mg, 79%). EM (IQPA+) m/z : 482 (M+H)⁺.

15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-15-[(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridin-2-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (65 mg, 0,157 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (71 mg, 85%). EM (IQPA+) m/z : 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

Succinato de (E)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



20 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (579 mg, 1,361 mmol) y (E)-3-aminometil-6-(2-ciclohexil-vinil)-piridina (368 mg, 1,701 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo secuencialmente con hexano/EtOAc (1:0, 49:1, 19:1, 93:7, 9:1 y 85:15), obteniendo (E)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (445 mg, 66%). EM (IQPA+) m/z : 492 (M+H)⁺.

25 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-3 para desproteger (E)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (607 mg, 1,234 mmol) usando hidróxido de litio monohidrato (525 mg, 12,52 mmol) en metanol (15 ml) durante 2 h. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g, cartucho relleno previamente) eluyendo secuencialmente con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (49:1, 19:1, 9:1 y 17:3), obteniendo (E)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (481 mg, 98%). EM (IQPA+) m/z : 396 (M+H)⁺.

30 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando (E)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (481 mg, 1,215 mmol), obteniendo el compuesto del título (605

mg, 97%). EM (IQPA+) m/z : 396 (M+H)⁺.

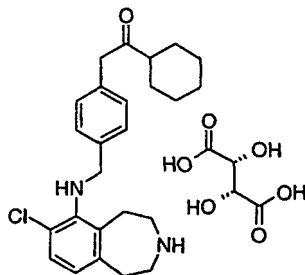
Ejemplos 41-44

5 Los Ejemplos 41-44 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la amina apropiadamente sustituida. Para el Ejemplo 44, la sal (L)-tartrato se preparó básicamente como se ha descrito en el Procedimiento General 3-2. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
41		Succinato de (E)-7-cloro-6-{5-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-2-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	3	396 (M+H) ⁺
42		Succinato de (Z)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	50	396 (M+H) ⁺
43		Succinato de (Z)-7-cloro-6-{5-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-2-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	4	396 (M+H) ⁺
44		(L)-Tartrato de (Z)-7-cloro-6-[4-(2-ciclohexil-vinil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d]azepina	12	395,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 45

10 (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



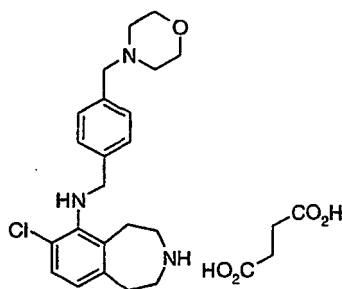
15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (137 mg, 0,325 mmol) y 4-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamina (150 mg, 0,65 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (95:5), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (76 mg, 46%). EM (EN+) m/z : 507 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-[4-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (76 mg, 0,150 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2-ciclohexil-2-oxoetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (59 mg, 93%) en forma de un aceite de color amarillo adecuado para su uso sin purificación adicional.

- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-[4-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (59 mg, 0,142 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 mg, 99%). EM (EN+) m/z : 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

Succinato de 7-cloro-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (400 mg, 0,94 mmol) con 4-(morfolin-4-ilmetil)-bencilamina (291 mg, 1,41 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 2:1), obteniendo 7-cloro-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (304 mg, 67%). EM (IQPA+) m/z : 482 (M+H)⁺.

- 15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2, usando 7-cloro-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (294 mg, 0,61 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite incoloro (230 mg, 98%). EM (IQPA+) m/z : 386 (M+H)⁺.

- 20 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (230 mg, 0,596 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (295 mg, 98%). EM (IQPA+) m/z : 386 (M+H)⁺.

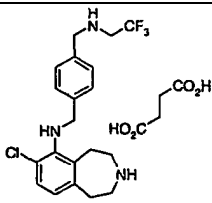
Ejemplos 47-48

- 25 Los Ejemplos 47-48 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 46 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiadamente sustituida. El exceso enantiomérico del Ejemplo 47 fue del 92,7% [Condiciones analíticas quirales: columna Chiralpak® AD; 250 x 4,6 mm, eluyendo con hexano/iso-propanol (95:5 con dietilamina al 0,1%)]. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z ; $[\alpha]_D$ (c, disolvente)
47		Succinato de (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	38	412 (M+H) ⁺ ; $[\alpha]_D = -8,2^\circ$ (c = 0,5, MeOH)

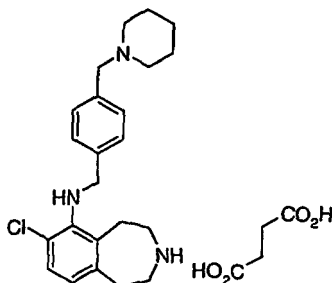
30

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z; [α] _D (c, disolvente)
48		Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	43	398 (M+H) ⁺

Ejemplo 49

Succinato de 7-cloro-6-[4-(piperidin-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



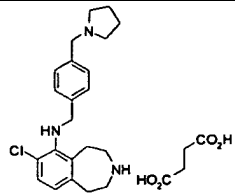
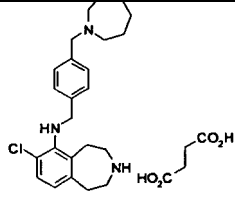
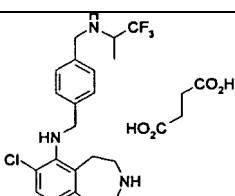
Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometansulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (300 mg, 0,69 mmol) y 4-(piperidin-1-ilmetil)-bencilamina (174 mg, 0,84 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con un gradiente de DCM a 4:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo 7-cloro-6-[4-(piperidin-1-ilmetil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite (240 mg, 71%). EM (EN+) m/z: 480 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2, usando 7-cloro-6-[4-(piperidin-1-ilmetil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (370 mg, 0,77 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con un gradiente de DCM a 4:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo 7-cloro-6-[4-(piperidin-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite transparente (270 mg, 95%). EM (IQPA+) m/z: 384 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[4-(piperidin-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (270 mg, 0,7 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (335 mg, 96%). EM (IQPA+) m/z: 384 (M+H)⁺.

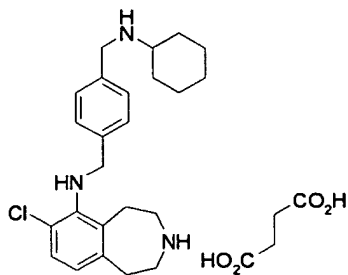
Ejemplos 50-52

Los Ejemplos 50-52 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 49 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (IQPA+) m/z
50		Succinato de 7-cloro-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	51	370 (M+H) ⁺
51		Succinato de 7-cloro-6-[4-(azepan-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	12	398 (M+H) ⁺
52		Succinato de 7-cloro-6-[4-[(1-metil-2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	40	412 (M+H) ⁺

Ejemplo 53

Succinato de 7-cloro-6-[4-[N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



5

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (300 mg, 0,71 mmol) y 4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamina (335 mg, 1,05 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 9:1), obteniendo 6-[4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamino]-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (320 mg, 76%). EM (EN+) m/z : 494 (M-Boc+H)⁺.

10

Se burbujeó cloruro ácido en una solución de 6-[4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamino]-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (355 mg, 0,6 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 h, y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 ml) y se añadieron agua (2 ml) y K₂CO₃ (1 g, 7,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla al vacío y se repartió el residuo entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía de fase inversa [columna Phenomenex C18(2) (5 x 25 cm) eluyendo con un gradiente de agua:acetonitrilo (TFA al 0,1% cada vez) 9:1 a 2:3 durante 50 min, 118 ml/min]. Se concentraron las fracciones puras y se aplicaron a una columna SCX (3,5 g) eluyendo con metanol y amoniaco 3 N en metanol, obteniendo 7-cloro-6-[4-[N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (204 mg, 86%).

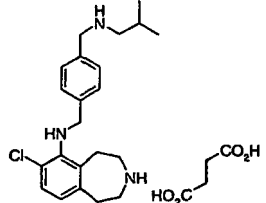
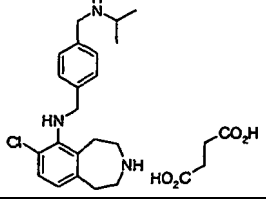
15

20

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-{4-[N-(ciclohexil)-aminometil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (204 mg, 0,51 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (245 mg, 93%). EM (IQPA+) m/z : 398 (M+H)⁺.

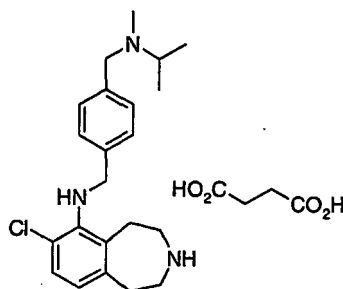
Ejemplos 54-55

- 5 Los Ejemplos 54-55 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 53 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)
54		Succinato de 6-{4-[N-(iso-Butil)-aminometil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	42
55		Succinato de 7-cloro-6-{4-[N-(iso-propil)-aminometil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	52

10 Ejemplo 56

Succinato de 7-cloro-6-{4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



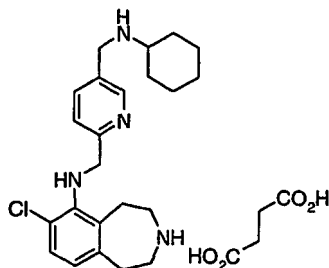
- 15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (500 mg, 1,18 mmol) con 4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamina (270 mg, 1,41 mmol) en tolueno (10 ml). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (75 g) eluyendo con un gradiente de DCM al 100% a 9:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo 7-cloro-6-{4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (350 mg, 64%). EM (IQPA) m/z : 468 (M+H)⁺.

- 20 Se disolvió 7-cloro-6-{4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (350 mg, 0,75 mmol) en NH₄OH concentrado (10 ml) y MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (45 g) eluyendo con un gradiente de DCM al 100% a 1:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo 7-cloro-6-{4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (260 mg, 93%). EM (IQPA+) m/z : 372 (M+H)⁺.

- 25 Se disolvió 7-cloro-6-{4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (250 mg, 0,67 mmol) en metanol y se añadió ácido succínico (75 mg, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se hizo homogénea. Se concentró la mezcla al vacío, se disolvió en agua y se liofilizó la solución, obteniendo el compuesto del título (325 mg, 95%). EM (IQPA+) m/z : 372 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

Succinato de 7-cloro-6-{5-[(N-ciclohexil-aminometil)-piridin-2-il-metil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



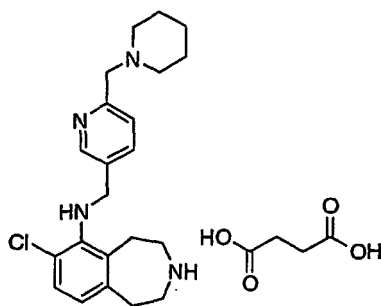
5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (400 mg, 0,94 mmol) y 6-aminometil-3-[N-(ciclohexil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil]-piridina (440 mg, 1,41 mmol). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 7:3), obteniendo 7-cloro-6-{5-[(N-ciclohexil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil)-piridin-2-il-metil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite (350 mg, 63%). EM (IQPA+) m/z : 591 (M+H)⁺.

10 Se disolvió 7-cloro-6-{5-[(N-ciclohexil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminometil)-piridin-2-il-metil]-amino}-3-(2,2,2-difluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (350 mg, 0,59 mmol) en K₂CO₃ (400 mg, 2,9 mmol), metanol (10 ml) y agua (10 ml), y se agitó durante 12 h a 60 °C. Se extrajo con DCM y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía SCX (4 g) eluyendo con metanol y amoniaco 3 N en metanol, obteniendo 7-cloro-6-{5-[(N-ciclohexil-aminometil)-piridin-2-il-metil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite (210 mg, 89%).
15 EM (IQPA+) m/z : 399 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-{5-[(N-ciclohexil-aminometil)-piridin-2-il-metil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (210 mg, 0,53 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (260 mg, 96%). EM (IQPA+) m/z : 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

20 Succinato de 7-cloro-6-{6-[(piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il-metil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



25 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (340 mg, 0,799 mmol) y 5-aminometil-2-(piperidin-1-ilmetil)-piridina (246 mg, 1,19 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:2 durante 1,25 h, 80 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-{6-[(piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il-metil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo claro (305 mg, 79%). EM (IQPA+) m/z : 481 (M+H)⁺.

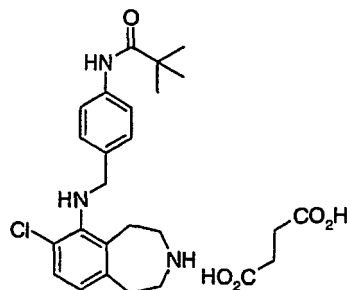
30 Se añadió 7-cloro-6-{6-[(piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il-metil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (300 mg, 0,623 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió hidróxido de litio hidrato (456 mg, 19,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró al vacío y se disolvió el residuo en agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 7-cloro-6-{6-[(piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il-metil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de una espuma de color blanquecino (234 mg, 96%). EM (IQPA+) m/z : 385 (M+H)⁺.

35 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-{6-[(piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il-metil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (230 mg, 0,597 mmol), obteniendo el compuesto del título en

forma de un sólido de color blanquecino (303 mg, 100%). EM (IQPA+) m/z : 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

Succinato de 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina



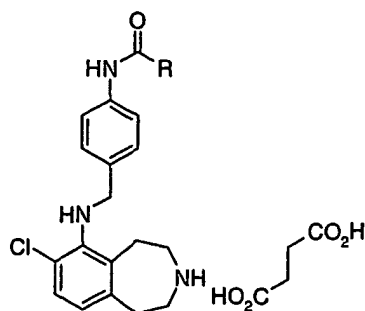
- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,33 g, 0,78 mmol) con una solución de 4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamina (0,32 g, 1,6 mmol) en tolueno anhidro/dioxano (4:1, 10 ml). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 7:3 durante 30 min; 35 ml/min) y después por cromatografía SCX, obteniendo 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina en forma de un aceite de color amarillo (0,266 g, 70%).
10 EM (EN+) m/z : 482 (M+H)⁺.

- Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina (0,259 g, 0,538 mmol). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (gradiente de 1:0 a 9:1 durante 30 min; 9:1 durante 3 min; gradiente de 9:1 a 4:1 durante 30 min y 4:1 durante 3 min; 35 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina en forma de una espuma de color blanco (0,173 g, 84%).
15

- Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina (0,171 g, 0,443 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (215,5 mg, 96%). EM (EN+) m/z : 386,2 (M+H)⁺.
20

Ejemplos 60-61

- Los Ejemplos 60-61 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 59 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.
25



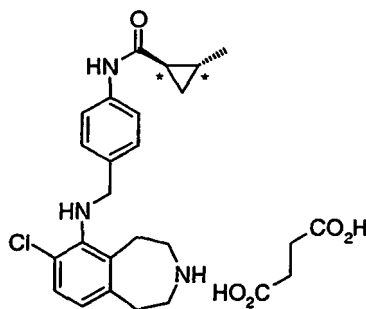
Ej.	R	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
60	Ciclopropilo	Succinato de 7-cloro-6-[4-(ciclopropanocarbonil-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina	47	370 (M+H) ⁺

(continuación)

Ej.	R	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
61	1-Metil-ciclopropilo	Succinato de 7-cloro-6-{4-[(1-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina	35	384 (M+H) ⁺
62	2,2,3,3-Tetrametil-ciclopropilo	Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina	49	426 (M+H) ⁺

Ejemplos 63 y 64

5 Succinato de (+)-7-cloro-6-{4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina y Succinato de (-)-7-cloro-6-{4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina



10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,94 g, 2,2 mmol) con una solución de (±)-trans-4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamina (0,899 g, 4,403 mmol) en tolueno anhidro (22 ml) y dioxano anhidro (5,8 ml). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando (±)-trans-7-cloro-6-{4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina (0,834 g, 79%) en forma de un aceite de color naranja.

15 Se separaron ambos enantiómeros de la mezcla racémica (0,747 g) por cromatografía quiral (columna Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm; se eluyó con 2B-3 etanol (100%); 0,6 ml/min), proporcionando el Isómero 1 (330 mg, 62%) y el Isómero 2 (265 mg, 50%).

20 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger cada isómero independientemente y un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1 para preparar independientemente los compuestos del título. Los datos del análisis por EM (EN+) y la rotación óptica para cada enantiómero se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

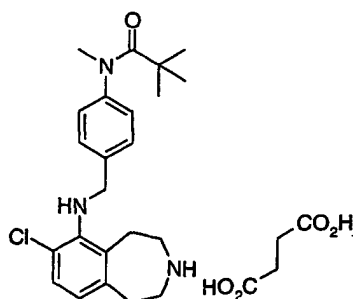
Ej.	Estructura	Compuesto	EM (EN+) m/z [α] _D (c, disolvente)
63		Succinato de (+)-7-cloro-6-{4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina	384,2 (M+H) ⁺ +36° (c = 0,5, MeOH)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	EM (EN+) m/z [α]D (c, disolvente)
64		Succinato de (-)-7-cloro-6-[4-[(2-metil-ciclopropanocarbonyl)-amino]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina	384,2 (M+H) ⁺ -40° (c = 0,5, MeOH)

Ejemplo 65

Succinato de 7-cloro-6-[4-(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina



5

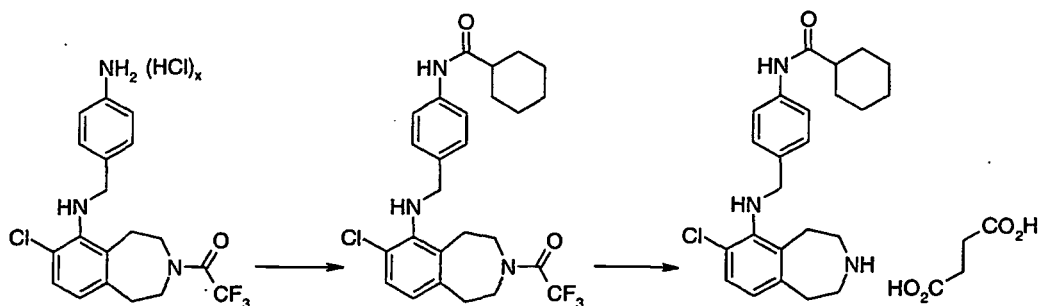
Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (0,23 g, 0,53 mmol) con una solución de 4-(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamina (0,23 g, 1,06 mmol) en tolueno anhidro/dioxano (4:1, 7 ml). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 17:3 durante 30 min, 17:3 durante 30 min, gradiente de 17:3 a 7:3 durante 30 min y 7:3 durante 30 min; 35 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-[4-(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina en forma de un aceite de color amarillo (0,235 g, 90%).

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-[4-(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina (0,217 g, 0,437 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (de 1:0 a 9:1 durante 30 min, 9:1 durante 3 min; 35 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-[4-(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina en forma de un aceite incoloro (0,127 g, 73%).

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-[4-(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina (0,124 g, 0,309 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (154 mg, 96%). EM (EN+) m/z: 400,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

Succinato de 7-cloro-6-[4-(ciclohexanocarbonyl-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina

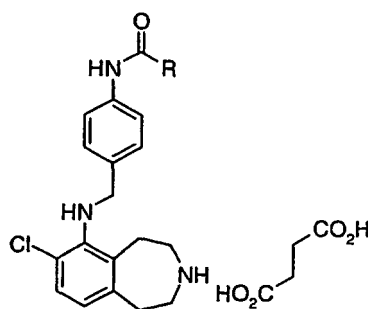


Se añadió una solución de trietilamina (24 mg, 0,117 mmol) en DCM (3,6 ml) a una mezcla heterogénea de clorhidrato de 6-(4-amino-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina (181 mg, 0,385 mmol) en DCM anhidro (18,2 ml) a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de ciclohexanocarbonilo (56 mg, 0,39 mmol) en DCM anhidro (3,6 ml). Se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (100 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (de 1:0 a 3:1 durante 30 min; 3:1 durante 3 min; de 3:1 a 1:1 durante 30 min y 1:1 durante 3 min; 35 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-[4-(ciclohexanocarbonil-amino)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina (0,161 g, 83%). EM (EN+) *m/z*: 508,3 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-3, usando 7-cloro-6-[4-(ciclohexanocarbonil-amino)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina (0,120 g, 0,236 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(ciclohexanocarbonil-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina (74 mg, 76%). EM (EN+) *m/z*: 412,3 (M+H)⁺. Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 100%). EM (EN+) *m/z*: 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplos 67-68

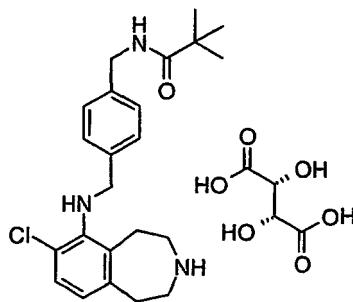
Los Ejemplos 67-68 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 66 usando clorhidrato de 6-(4-amino-bencilamino)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina y el cloruro de carbonilo apropiado. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.



Ej.	R	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) <i>m/z</i>
67	Ciclopentilo	Succinato de 7-cloro-6-[4-(ciclopentanocarbonil-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina	59	398,3 (M+H) ⁺
68	Cicloheptilo	Succinato de 7-cloro-6-[4-(cicloheptanocarbonil-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepina	57	426,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 69

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (299 mg, 0,704 mmol) y 4-[(2,2-dimetil-

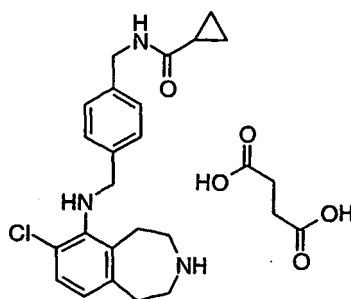
propionilamino)-metil]-bencilamina (310 mg, 1,41 mmol). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (3:2), obteniendo 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (265 mg, 76%). EM (EN+) m/z : 496 (M+H)⁺.

- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (265 mg, 0,53 mmol). Se purificó por HPLC de fase inversa [columna Xterra MS C18, 100 x 19 mm, 5 μ M; caudal: 25 ml/min, eluyendo con 3:7 a 6:4 de acetonitrilo/bicarbonato de amonio (20 mM a pH = 8)], obteniendo 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color
10 amarillo (155 mg, 73%). EM (EN+) m/z : 400 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (150 mg, 0,375 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (206 mg, 99%). EM (EN+) m/z : 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

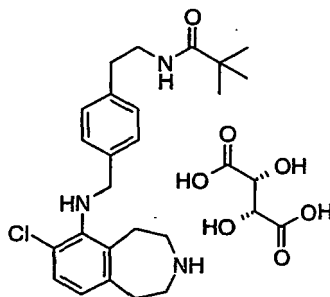
- 15 Succinato de 7-cloro-6-{4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (458 mg, 1,076 mmol) con 4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamina (275 mg, 1,346 mmol) usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (99 mg, 0,108
20 mmol), BINAP (134 mg, 0,215 mmol) y carbonato de cesio (710 mg, 2,17 mmol) en tolueno (17 ml). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con hexano/EtOAc (1:0 durante 5 min, 49:1 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min, 85:15 durante 5 min, 3:1 durante 30 min, 1:1; 50 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-{4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (335 mg, 65%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/z : 480 (M+H)⁺.
- 25 Se disolvió 7-cloro-6-{4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (335 mg, 0,698 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió LiOH·H₂O (293 mg, 6,98 mmol) y se agitó durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre cloroformo y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo tres veces con cloroformo y una vez con cloroformo/iso-propanol (3:1). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía
30 sobre gel de sílice (40 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1 durante 5 min, 85:15; 50 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-{4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (244 mg, 91%). EM (IQPA+) m/z : 384 (M+H)⁺.
- 35 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-{4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (240 mg, 0,625 mmol), obteniendo el compuesto del título (323 mg, 100%). EM (IQPA+) m/z : 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

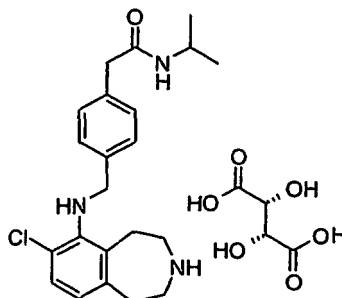
(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (106 mg, 0,251 mmol) y 4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamina (110 mg, 0,427 mmol). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (6:4), obteniendo 7-cloro-6-{4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (90 mg, 70%). EM (EN⁺) m/z: 510 (M+H)⁺.
- 10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-{4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (90 mg, 0,176 mmol), obteniendo 7-cloro-6-{4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (70 mg, 96%) en forma de un aceite de color amarillo adecuado para su uso sin purificación adicional.
- 15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-{4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (70 mg, 0,169 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 99%). EM (EN⁺) m/z: 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(iso-propilcarbamoil-metil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H benzo[d]azepina



- 20 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (162 mg, 0,38 mmol) y 4-(iso-propilcarbamoil-metil)-bencilamina (157 mg, 0,76 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (9:1, 4:1, 2:1 y 1:1), obteniendo 7-cloro-6-[4-(iso-propilcarbamoil-metil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite (117 mg, 64%).
- 25 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-[4-(isopropilcarbamoil-metil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (117 mg, 0,24 mmol), obteniendo 7-cloro-6-[4-(iso-propilcarbamoil-metil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite (83 mg, 89%) adecuado para su uso sin purificación adicional.
- 30 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-[4-(isopropilcarbamoil-metil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (45 mg, 0,11 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (106 mg, 92%). EM (EN⁺) m/z: 386 (M+H)⁺.

Ejemplos 73-77

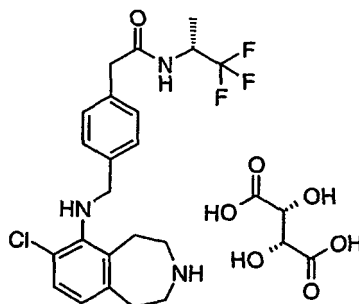
Los Ejemplos 73-77 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 72 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetyl)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiadamente sustituida. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

5

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
73		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetilpropil-carbamoi)-metil]-bencilamino }-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	41	414 (M+H) ⁺
74		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	64	398 (M+H) ⁺
75		(L)-Tartrato de (±)-7-cloro-6-{4-[1-(2,2-dimetilpropil-carbamoi)-etil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	50	428 (M+H) ⁺
76		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(ciclohexilmetil-carbamoi)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	21	440 (M+H) ⁺
77		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(3,3-dimetilbutil-carbamoi)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	44	428 (M+H) ⁺

Ejemplo 78

(L)-Tartrato de (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilcarbamoi)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



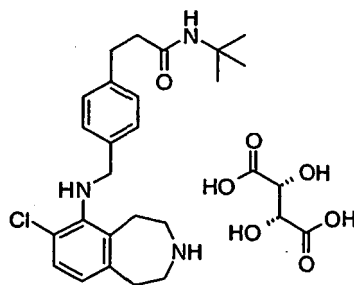
Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (84 mg, 0,196 mmol) y (R)-4-[(1-metil-2,2,2-trifluoroetil-carbamoyl)-metil]-bencilamina (102 mg, 0,39 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoroetil-carbamoyl)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (47 mg, 45%). EM (EN+) m/z : 536 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etil-carbamoyl)-metil]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (45 mg, 0,08 mmol). Se purificó por HPLC de fase inversa [columna Xterra MS C18, 100 x 19 mm, 5 μ M; caudal: 25 ml/min, eluyendo con 3:7 a 9:11 acetonitrilo/bicarbonato de amonio (10 mM a pH = 8)], obteniendo (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etil-carbamoyl)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (15 mg, 42%).

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etil-carbamoyl)-metil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (15 mg, 0,03 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 99%). EM (EN+) m/z : 440 (M+H)⁺. [α]_D = -4° (c = 0,225, MeOH).

Ejemplo 79

(L)-Tartrato de 6-{4-[2-(terc-Butilcarbamoil)-etil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



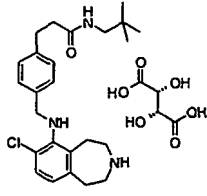
Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (85 mg, 0,2 mmol) y 4-[2-(terc-butilcarbamoil)-etil]-bencilamina (80 mg, 0,34 mmol). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 95:5 a 1:1), obteniendo 6-{4-[2-(terc-butilcarbamoil)-etil]-bencilamino}-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (75 mg, 74%). EM (EN+) m/z : 510 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 6-{4-[2-(terc-butilcarbamoil)-etil]-bencilamino}-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (71 mg, 0,14 mmol), obteniendo 6-{4-[2-(terc-butilcarbamoil)-etil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (57 mg, 99%) en forma de un aceite de color amarillo adecuado para su uso sin purificación adicional.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 6-{4-[2-(terc-butilcarbamoil)-etil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (57 mg, 0,14 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 mg, 99%). EM (EN+) m/z : 414 (M+H)⁺.

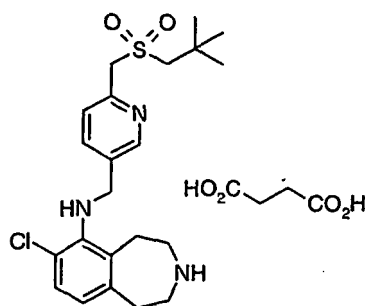
Ejemplo 80

El Ejemplo 80 puede prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 79 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 4-[2-(2,2-dimetilpropil-carbamoyl)-etil]-bencilamina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
80		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[2-(2,2-dimetilpropil-carbamoyl)-etil]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	63	428 (M+H) ⁺

Ejemplo 81

5 Succinato de 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



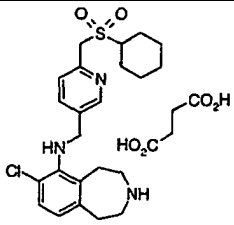
10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (450 mg, 1,06 mmol) con 3-aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)sulfonilmetil]-piridina (325 mg, 1,27 mmol) usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (95 mg, 0,1 mmol), BINAP (95 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (520 mg, 1,5 mmol) en tolueno (10 ml). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 12 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (75 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 1:1), obteniendo 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetilpropanosulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (470 mg, 83%). EM (IQPA+) m/z: 532 (M+H)⁺.

15 Se disolvió 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (470 mg, 0,88 mmol) en NH₄OH concentrado/metanol (1:1, 20 ml) y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (45 g, cartucho relleno previamente) eluyendo con un gradiente de DCM a 4:1 de DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado), obteniendo 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (380 mg, 99%). EM (IQPA+) m/z: 436 (M+H)⁺.

25 Se disolvió 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (380 mg, 0,87 mmol) en metanol y se añadió ácido succínico (98 mg, 0,83 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se hizo homogénea. Se concentró la mezcla al vacío, se disolvió en agua y se liofilizó la solución, obteniendo el compuesto del título (470 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IQPA+) m/z: 436 (M+H)⁺.

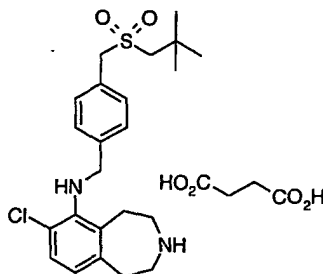
Ejemplo 82

30 El Ejemplo 82 puede prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 81 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 3-aminometil-6-(ciclohexanosulfonil)metil-piridina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
82		Succinato de 7-cloro-6-[(6-ciclohexanosulfonilmetil)piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	81	448 (M+H) ⁺

Ejemplo 83

Succinato de 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



5

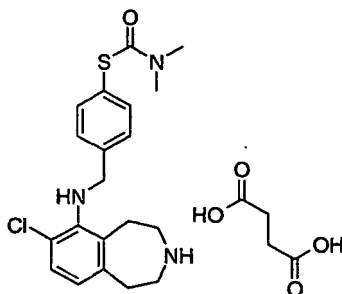
Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (639 mg, 1,50 mmol) con 4-(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-bencilamina (479 mg, 1,88 mmol), usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (137 mg, 0,15 mmol), BINAP (187 mg, 0,3 mmol) y carbonato de cesio (977 mg, 3 mmol) en tolueno (20 ml). Se calentó la mezcla a 90 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con hexano/EtOAc (gradiente de 1:0 a 4:1 durante 15 min; 50 ml/min), dando 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propanosulfonil-metil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (615 mg, 77%). EM (IQPA+) m/z: 531 (M+H)⁺.

Se disolvió 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (605 mg, 1,14 mmol) en metanol (8 ml) y se añadió LiOH H₂O (478 mg, 11,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se repartió la mezcla entre agua y cloroformo. Se extrajo tres veces la fase acuosa con cloroformo y cloroformo/iso-propanol (3:1). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con DCM/(80:18:2 de cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (1:0 durante 5 min, 19:1 durante 5 min, 9:1; 50 ml/min), obteniendo 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (467 mg, 94%). EM (IQPA+) m/z: 435 (M+H)⁺.

Se disolvió 7-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (316 mg, 0,726 mmol) en metanol (10 ml) y se añadió ácido succínico (86 mg, 0,726 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h. Se concentró la mezcla al vacío y se secó a alto vacío a 50 °C, obteniendo el compuesto del título (380 mg, 94%). EM (IQPA+) m/z: 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

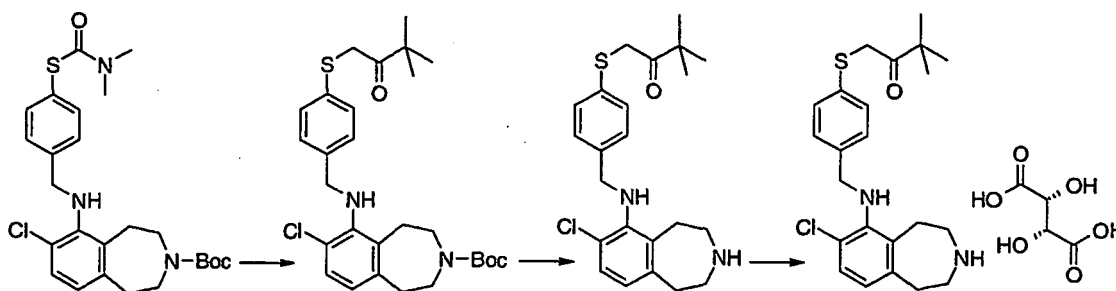
Succinato de 7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, usando 7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (56 mg, 0,14 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido (67 mg, 92%). EM (EN+) m/z : 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



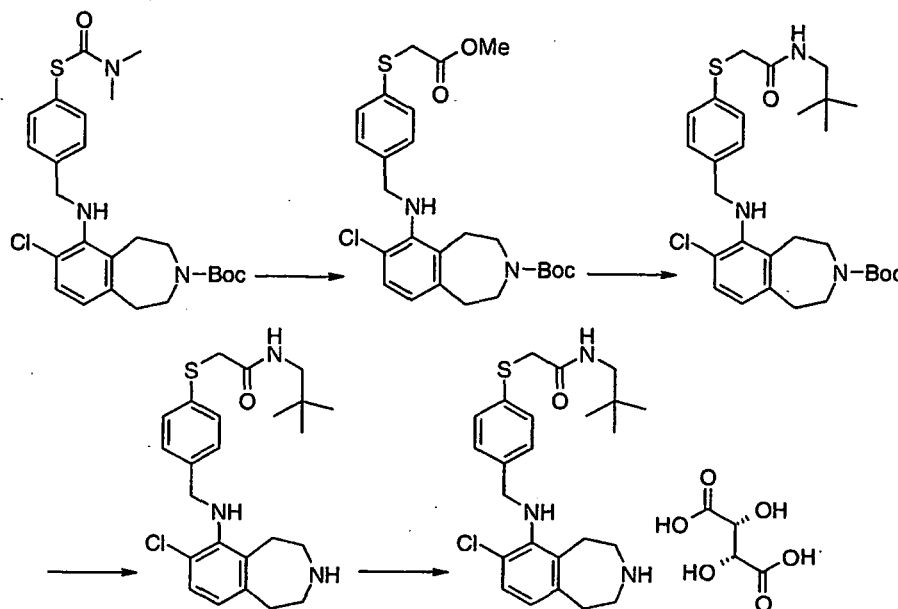
- 10 3-(terc-butoxicarbonil)-7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil)-7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (57 mg, 0,1 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió hidróxido potásico (65 mg, 1,1 mmol) y se calentó la mezcla durante 3 h a 65 °C. Después, se añadió 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanona y se calentó a 65 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/éter dietílico (7:3), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite (18 mg, 30%).
- 15

- 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil)-7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (35 mg, 0,06 mmol) en DCM (0,2 ml). Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (0,3 ml, 1,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía SCX, obteniendo el intermedio deseado (26 mg, 93%).
- 20

- (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutiltio)-bencilaminol]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (26 mg, 0,06 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 99%). EM (EN+) m/z : 418 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 86

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metiltio]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 3-(terc-Butoxicarbonil)-7-cloro-6-(4-metoxicarbonilmetiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil)-7-cloro-6-(4-dimetilcarbamoiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (270 mg, 0,5 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió hidróxido potásico (308 mg, 5,5 mmol) y se calentó la mezcla durante 3 h a 65 °C. Se añadió bromoacetato de metilo (0,52 ml, 5,5 mmol) y se calentó a 65 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite (203 mg, 75%).

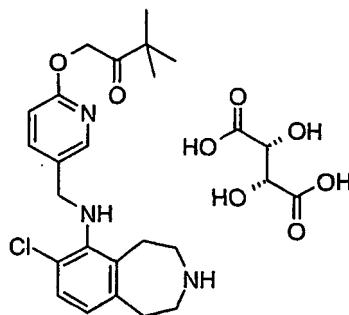
- 15 3-(terc-Butoxicarbonil)-7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metiltio]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzodiazepina: Se disolvió 2,2-dimetil-propilamina (0,1 ml, 0,84 mmol) en THF anhidro (0,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a 0 °C y se añadió DIBAL-H (0,79 ml, 0,79 mmol, solución 1 M en tolueno). Se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió este complejo a una solución de 3-(terc-butoxicarbonil)-7-cloro-6-(4-metoxicarbonilmetiltio-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (70 mg, 0,14 mmol) en THF (0,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con EtOAc y se inactivó con KHSO₄ acuoso al 5%. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo el intermedio deseado en forma de un aceite (51 mg, 65%).

- 20 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metiltio]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil)-7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metiltio]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (51 mg, 0,09 mmol) en DCM (0,2 ml). Se añadió cloruro ácido 4 M en dioxano (0,5 ml, 1,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía SCX, obteniendo el intermedio deseado (39 mg, 93%).

- 25 (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metiltio]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina: Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metiltio]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (39 mg, 0,08 mmol), obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (51 mg, 98%). EM (EN+) *m/z*: 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[[6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



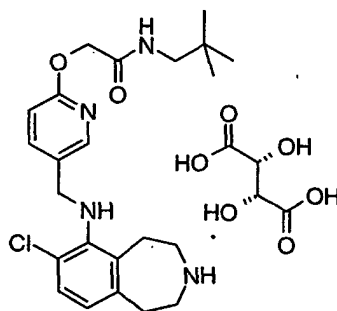
5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (210 mg, 0,5 mmol) con 3-aminometil-6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridina (220 mg, 1 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), dando 7-cloro-6-[[6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (122 mg, 50%). EM (EN+) m/z: 498 (M+H)⁺.

10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-[[6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (122 mg, 0,2 mmol), dando 7-cloro-6-[[6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (80 mg, 81%) adecuado para su uso sin purificación adicional.

15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-[[6-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (108 mg, 99%). EM (EN+) m/z: 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

7-cloro-6-[[6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, (L)-Tartrato



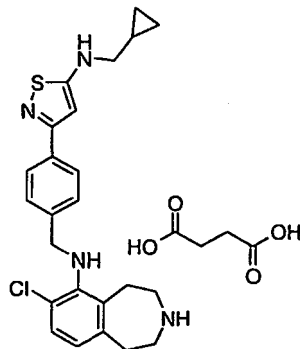
20 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (265 mg, 0,6 mmol) con 3-aminometil-6-[(2,2-dimetil-propil-carbamoil)-metoxi]-piridina (314 mg, 1,2 mmol). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1), dando 7-cloro-6-[[6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridin-3-ilmetil]-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (145 mg, 44%). EM (EN+) m/z: 527 (M+H)⁺.

25 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-[[6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridin-3-ilmetil]-amino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (145 mg, 0,2 mmol), dando 7-cloro-6-[[6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (100 mg, 84%) adecuado para su uso sin purificación adicional.

30 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-[[6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (100 mg, 0,2 mmol), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 92%). EM (EN+) m/z: 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

Succinato de 7-cloro-6-{4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

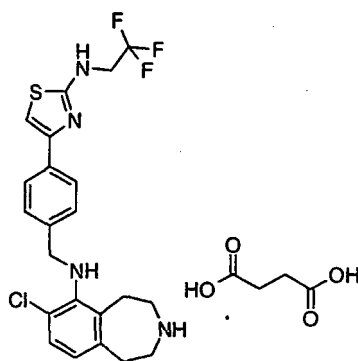


- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (75 mg, 0,18 mmol) con 4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-bencilamina (68 mg, 0,26 mmol) en tolueno (3 ml). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (4 g) eluyendo con hexano/EtOAc con metanol al 2% (gradiente de 9:1 a 4:1), obteniendo 7-cloro-6-{4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (38 mg, 40%). EM (EN+) m/z : 535,3 (M+H)⁺.

- 10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2 para desproteger 7-cloro-6-{4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (38 mg). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (gradiente de 1:0 a 9:1), dando 7-cloro-6-{4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, obteniendo el compuesto del título (28 mg, 70%). EM (EN+) m/z : 439,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

Succinato de 7-cloro-6-{4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

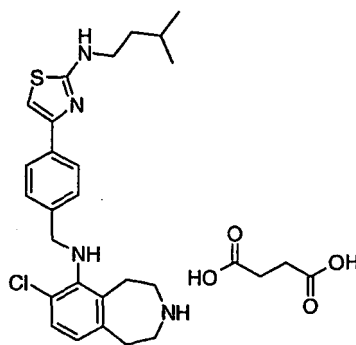


- 20 Se disolvió 4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina (899 mg, 3,1 mmol) en tolueno (16 ml) y DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 95 °C. Se añadió 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (665 mg, 1,56 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (286 mg, 0,31 mmol), BINAP (389 mg, 0,62 mmol) y carbonato de cesio (711 mg, 2,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno y se comprobó por CG para determinar si se había consumido el triflato. Se añadió más cantidad de 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (500 mg, 1,17 mmol), tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) (286 mg, 0,31 mmol), BINAP (389 mg, 0,62 mmol) y carbonato de cesio (711 mg, 2,2 mmol) a la mezcla y se agitó durante 16 h a 95 °C (se comprobó por CL/EM para determinar si la amina de partida se había consumido). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se lavó con DCM (50 ml). Se concentró al vacío y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con hexano/(EtOAc con metanol al 1%) (gradiente de 20:1 a 1:1), obteniendo 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-{4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (250 mg, 16%). EM (EN+) m/z : 563,1 (M+H)⁺.

- Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2 para desproteger 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-{4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino-tiazol-4-il)]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (33:1), dando 7-cloro-6-{4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino-tiazol-4-il)]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 4-1, obteniendo el compuesto del título (89 mg). EM (EN+) m/z : 467,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

Succinato de 7-cloro-6-{4-[2-(3-metil-butilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (380 mg, 0,89 mmol) con 4-[2-(3-metil-butilamino)-tiazol-4-il]-bencilamina (443 mg, 1,6 mmol) en tolueno (12 ml). Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con hexano/(EtOAc con metanol al 1%) (gradiente de 20:1 a 7:3), obteniendo 7-cloro-6-{4-[2-(3-metil-butilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (368 mg, 75%). EM (EN+) m/z : 551,4 (M+H)⁺.
- Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2 para desproteger 7-cloro-6-{4-[2-(3-metil-butilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (20:1), dando 7-cloro-6-{4-[2-(3-metil-butilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, obteniendo el compuesto del título (240 mg, 63%). EM (EN+) m/z : 455 (M+H)⁺.

Ejemplos 92-95

Los Ejemplos 92-95 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 91 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiada. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) son como en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
92		Succinato de 7-cloro-6-{4-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	45	455 (M+H) ⁺
93		Succinato de 7-cloro-6-{4-[2-(ciclopentilmetilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	50	467 (M+H) ⁺

(continuación)

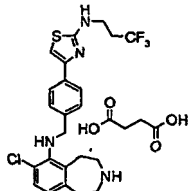
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
94		Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-ciclohexilmetilamino-tiazol-4-il)-benzilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	65	481 (M+H) ⁺
95		Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-ciclopropilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-benzilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	54	453 (M+H) ⁺

Ejemplos 96-99

5 Los Ejemplos 96-99 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 6 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la benzilamina apropiada. Los Ejemplos 98-99 se prepararon usando el Procedimiento General 2-2 para su desprotección. Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

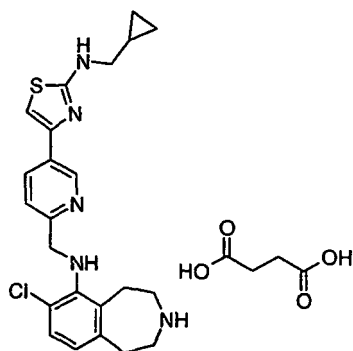
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z; [α] _D (c, disolvente)
96		Succinato de (R)-7-cloro-6-[4-[2-(1-metil-2,2,2-trifluoroetil-amino)-tiazol-4-il]-benzilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	25	481 (M+H) ⁺ [α] _D = -20° (c = 0,5, MeOH)
97		Succinato de (S)-7-cloro-6-[4-[2-(1-metil-2,2,2-trifluoroetil-amino)-tiazol-4-il]-benzilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	40	481 (M+H) ⁺ [α] _D = +18,6° (c = 0,5, MeOH)
98		Succinato de 6-[4-(2-Benzilamino-tiazol-4-il)-benzilamino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	12	475 (M+H) ⁺

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z; [α] _D (c, disolvente)
99		Succinato de 7-cloro-6-{4-[2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	67	427 (M+H) ⁺

Ejemplo 100

5 Succinato de 7-cloro-6-{[5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridin-2-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



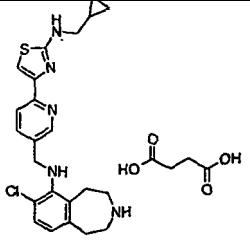
10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (316 mg, 0,74 mmol) con 2-aminometil-5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina (290 mg, 1,11 mmol) en tolueno (8 ml). Se filtró la mezcla en bruto sobre Celite® seguido de carbón activado y se lavó con diclorometano. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con hexano/(EtOAc con metanol al 1%) (gradiente de 20:1 a 3:2), obteniendo 7-cloro-6-{[5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridin-2-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (120 mg, 30%). EM (EN+) m/z: 536,3 (M+H)⁺.

15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-2 para desproteger 7-cloro-6-{[5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridin-2-ilmetil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4 g) eluyendo con DCM/amoniaco 2 M en metanol (de 49:1 a 24:1), dando 7-cloro-6-{[5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridin-2-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-1, obteniendo el compuesto del título (63 mg, 50%). EM (EN+) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

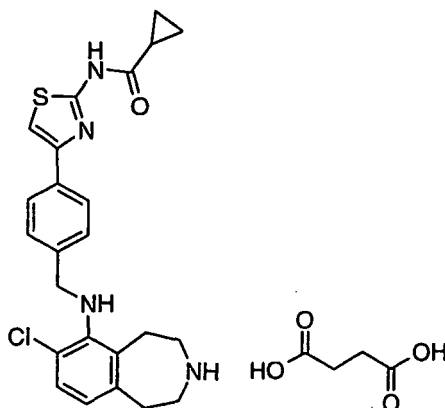
20 El Ejemplo 101 puede prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 100 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 3-aminometil-6-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

25

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
101		Succinato de ilmetil]-amino 7-cloro-6-{[6-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	29	440,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 102

5 Succinato de 7-cloro-6-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



10 A una suspensión de 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamina (1,654 g, 6,052 mmol) en tolueno (30,2 ml)/dioxano (7,8 ml), a 100 °C, se le añadió de una sola vez una mezcla sólida de 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1,29 g, 3,03 mmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,55 g, 0,61 mmol), BINAP (0,75 g, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (3,45 g, 10,6 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción sobre Celite® y se lavó con DCM (500 ml). Se concentró al vacío, se disolvió el residuo en DCM y se cargó sobre una columna Analogix® (150 g). Se purificó por cromatografía líquida preparativa (de 0:1 a 1:9 de amoníaco 2 M en metanol/DCM durante 33 min, de 1:9 a 1:3 de amoníaco 2 M en metanol/DCM durante 33 min, de 1:3 a 1:1 de amoníaco 2 M en metanol/DCM durante 33 min; 35 ml/min), proporcionando 7-cloro-6-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,318 g, 19%) en forma de una espuma de color amarillo. EM (EN+) m/z: 549,1 (M+H)⁺.

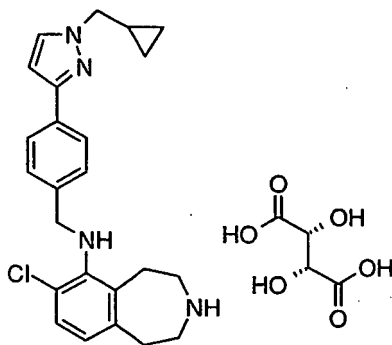
20 A 7-cloro-6-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,310 g, 5,648 mmol) a temperatura ambiente, se le añadió amoníaco 2 M en metanol (18 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadió amoníaco 7 M en metanol (124 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se eluyó el residuo a través de una columna SCX (20 g). Se disolvió el residuo en DCM y se cargó la solución sobre una columna RediSep® (40 g). Se purificó por cromatografía líquida preparativa (de 0:1 a 1:9 de amoníaco 2 M en metanol/DCM durante 33 min, de 1:9 a 1:4 de amoníaco 2 M en metanol/DCM durante 33 min; 35 ml/min), proporcionando 7-cloro-6-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,140 g, 55%) en forma de una espuma de color blanco. EM (EN+) m/z: 453,1 (M+H)⁺.

30 A una suspensión de 7-cloro-6-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,136 g, 0,3 mmol) en etanol absoluto (5 ml) a temperatura ambiente, se le añadió diclorometano (5 ml). Se añadió ácido succínico (0,035 g, 0,301 mmol) a la mezcla y se agitó durante 1 h. Se concentró al vacío. Se combinaron el residuo con MTBE (5 ml) y se concentró tres veces, proporcionando un sólido de color blanco. Se secó el sólido de color blanco en un horno de vacío a 40 °C durante una noche, proporcionando el compuesto del

título (160 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/z : 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (193 mg, 0,45 mmol) con 4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilamina (207 mg, 0,91 mmol) usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (83 mg, 0,091 mmol), BINAP (113 mg, 0,182 mmol) y carbonato de cesio (207 mg, 0,627 mmol) en tolueno (21 ml). Se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc (9:1), dando 7-cloro-6-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un aceite de color amarillo (135 mg, 59%). EM (EN+) m/z : 503 (M+H)⁺.

- Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilaminol-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (135 mg, 0,27 mmol), dando 7-cloro-6-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (97 mg, 89%) en forma de
15 un aceite de color amarillo.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 4-2, usando 7-cloro-6-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilaminol-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (97 mg, 0,088 mmol), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (122 mg, 98%). EM (EN+) m/z : 407 (M+H)⁺.

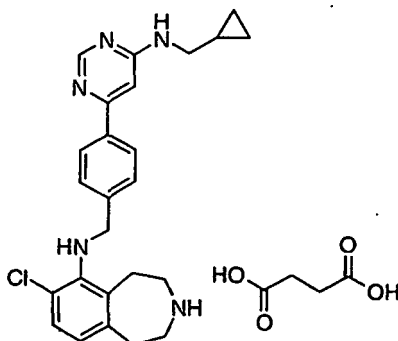
Ejemplo 104

- 20 El Ejemplo 104 puede prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 103 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 4-[3-(ciclopropilmetil-amino)-pirazol-1-il]-bencilamina. El rendimiento total y los datos del análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
104		(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(3-ciclopropilmetilamino)-pirazol-1-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	55	422 (M+H) ⁺

Ejemplo 105

Succinato de 7-cloro-6-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-3, usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (260 mg, 0,6 mmol) y 4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamina (300 mg, 1,18 mmol), dando 7-cloro-6-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de una espuma de color blanquecino (250 mg, 78%). EM (EN+) m/z : 530 (M+H)⁺.
- 10 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1 para desproteger 7-cloro-6-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (250 mg, 0,47 mmol), dando 7-cloro-6-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (145 mg, 71%) en forma de una espuma de color blanquecino. EM (EN+) m/z : 434 (M+H)⁺.
- 15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 4-1, usando 7-cloro-6-{4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (175 mg, 0,4 mmol), dando el compuesto del título (175 mg, 98%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) m/z : 434 (M+H)⁺.

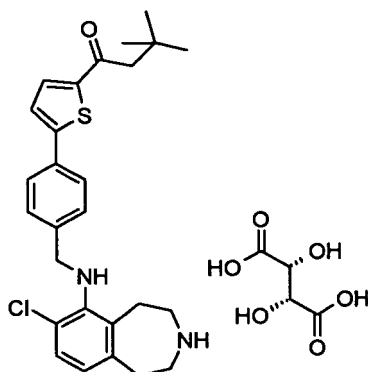
Ejemplos 106-107

- Los Ejemplos 106-107 pueden prepararse básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 105 usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y la bencilamina apropiada.
- 20 Los rendimientos totales y los datos para el análisis por EM (EN+) se muestran en la Tabla que se indica a continuación.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN+) m/z
106		Succinato de 7-cloro-6-{4-[4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	75	434 (M+H) ⁺
107		Succinato de 7-cloro-6-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	22	434 (M+H) ⁺

Ejemplo 108

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[S-(3,3-dimetilbutiril)-tiofen-2-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



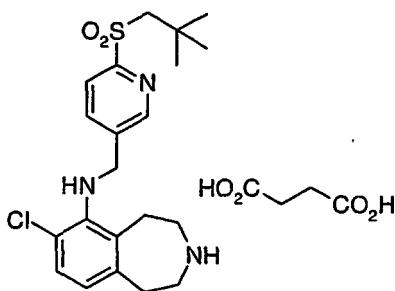
5 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4, 5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (93,5 mg, 0,2 mmol) con 4-[5-(3,3-dimetilbutiril)tiofen-2-il]-bencilamina (129 mg, 0,4 mmol) usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (40,3 mg, 0,04 mmol), BINAP (58,3 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,3 mmol) en tolueno/DMF (11:1, 12 ml). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), dando 7-cloro-6-{4-[5-(3,3-dimetilbutiril)-tiofen-2-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de un
10 aceite de color amarillo (77 mg, 62%). EM (EN+) m/z : 563 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-6-{4-[5-(3,3-dimetilbutiril)-tiofen-2-il]-bencilamino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (77 mg, 0,1 mmol), dando 7-cloro-6-{4-[5-(3,3-dimetilbutiril)-tiofen-2-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (55 mg, 87%) en forma de un aceite de color amarillo.

15 Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-{4-[5-(3,3-dimetilbutiril)-tiofen-2-il]-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (55 mg, 0,1 mmol), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 96%). EM (EN+) m/z : 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

20 Succinato de 7-cloro-6-{[6-(2,2-dimetilpropano-sulfonil)-piridin-3-il-metil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



25 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3-aminometil-6-[(2,2-dimetilpropano)-sulfonil]-piridina (300 mg, 1,23 mmol), 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (350 mg, 822 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (75 mg, 82 mmol), BINAP (77 mg, 123 mmol) y carbonato de cesio (402 mg, 1,23 mmol) a tolueno (100 ml). Se calentó la mezcla a 95 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, y se concentró la mezcla al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/(cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (de 1:0 a 1:1 durante 1,5 h, 80 ml/min), proporcionando 7-cloro-6-{[6-(2,2-dimetilpropano-sulfonil)-piridin-3-il-metil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (142 mg, 33%) y un producto impuro adicional (150 mg, 33%). EM (EN+) m/z : 518
30 (M+H)⁺.

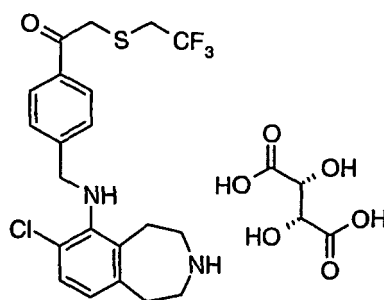
Se disolvió 7-cloro-6-{[6-(2,2-dimetilpropano-sulfonil)-piridin-3-il-metil]-amino}-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (142 mg, 0,27 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió hidróxido de litio hidrato (23 mg, 0,54 mmol) y se agitó durante 1 h. Se mezcló con gel de sílice (1 g), se concentró al vacío, y se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con DCM/(cloroformo:metanol:NH₄OH concentrado) (gradiente de 1:0 a 9:1), dando 7-cloro-6-[[6-(2,2-dimetilpropano-sulfonyl)-piridin-3-il-metil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (91 mg, 78%). EM (IQPA) *m/z*: 422 (M+H)⁺.

Se disolvió 7-cloro-6-[[6-(2,2-dimetilpropano-sulfonyl)-piridin-3-il-metil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (171 mg, 0,4 mmol) en metanol y se añadió ácido succínico (45 mg, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se hizo homogénea. Se concentró la mezcla al vacío, se disolvió en agua y se liofilizó la solución, proporcionando el compuesto del título (215 mg, 99%). EM (IQPA) *m/z*: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

(L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil-tio-metil-carbonil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 1-2 para acoplar 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonyloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (173 mg, 0,4 mmol) con 4-[2-(2,2,2-trifluoroetil-tio)-1,1-(etilenodioxietil)-bencilamina] (250 mg, 0,8 mmol) usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (73,2 mg, 0,08 mmol), BINAP (106 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (182 mg, 0,6 mmol) en tolueno (20 ml). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (75:25), dando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil-tio)-1,1-(etilenodioxietil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (97 mg, 41%).

A una solución de 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil-tio)-1,1-(etilenodioxietil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (97 mg, 0,16 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 ml) se le añadió una solución de cloruro ácido 4 M en dioxano (1,2 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1), obteniendo 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil-tio-metil-carbonil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (37 mg, 41%). EM (EN⁺) *m/z*: 539 (M+H)⁺.

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 2-1, usando 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etiltio-metil-carbonil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (37 mg, 0,07 mmol), dando 7-cloro-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil-tio-metil-carbonil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (16 mg, 53%). Se usó un procedimiento similar al Procedimiento General 3-2, usando 7-cloro-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil-tio-metil-carbonil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (16 mg, 0,04 mmol), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 98%). EM (EN⁺) *m/z*: 443 (M+H)⁺.

Los compuestos de la presente invención son relativamente selectivos para el receptor 5-HT_{2C}. Los compuestos de la presente invención son de forma particular relativamente selectivos para el receptor 5-HT_{2C} en comparación con otros subtipos del receptor 5-HT y, específicamente, los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}. Esta selectividad se demostró en los siguientes ensayos de la actividad agonista y en los ensayos de unión al receptor.

Ensayos de la actividad agonista (Ensayos de unión a G alfa q-GTPγ[³⁵S])

Los receptores 5-HT₂ están funcionalmente acoplados a proteínas-G específicas. La actividad agonista de los receptores 5-HT₂ acoplados a la proteína-G da como resultado la liberación de GDP a partir de la subunidad-α (G alfa q o G alfa i) de la proteína-G y la posterior unión de GTP. La unión del análogo estable GTPγ[³⁵S] es un indicador de la activación del receptor (es decir, de la actividad agonista).

Se utilizó el ensayo de unión a G alfa q-GTPγ[³⁵S] para determinar la potencia in vitro (CE₅₀) y la eficacia máxima (E_{máx} normalizada a la respuesta de 5-HT) de un compuesto de ensayo en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C}. Se determinó también el área bajo la curva de dosis respuesta (ABC) para cada subtipo de receptor y se utilizó para medir las selectividades de los compuestos de ensayo para el receptor 5-HT_{2C} respecto de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} expresadas como relaciones de selectividad (ABC 2C/2A y ABC 2C/2B, respectivamente). Las relaciones de selectividad permiten la evaluación de la selectividad basándose en la potencia y la eficacia. Una medida de selectividad que incorporó potencia y eficacia en el receptor 5-HT_{2C}, en comparación con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, se consideró importante debido a los acontecimientos adversos asociados con la actividad agonista de 5-HT_{2A}.

y 5-HT_{2B} (véase la introducción).

Preparación de la membrana: se hacen crecer células AV12 transfectadas de forma estable con receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, o 5-HT_{2C} humanos en suspensión, se recogen mediante centrifugación, se lava el aglomerado celular con solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, se aglomeran las células de nuevo, se retira el sobrenadante, se congela el aglomerado celular en hielo seco y se almacena a -70° C. El aglomerado de la reserva de células se descongela y se vuelve a suspender en Tris 50 mM, pH 7,4, se distribuye en alícuotas con unos volúmenes de 1-2 ml y se vuelve a congelar a -70° C para posteriores ensayos. (Tal como se aprecia en la técnica, las cantidades de células óptimas utilizadas por alícuota variarán con la línea celular individual transfectada utilizada. En una realización, se utilizaron típicamente células transfectadas con 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} a aproximadamente 6 x 10⁸ células por alícuota, mientras que las células con 5-HT_{2B} se utilizaron normalmente a aproximadamente 7,5 x 10⁸ células por alícuota).

En el día del ensayo, se descongelan las membranas, las membranas se lavan con tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, y EDTA 0,2 mM), se vuelven a suspender en tampón de ensayo y se incuban durante 10 min a 37° C para hidrolizar cualquier 5-HT endógeno residual. Las membranas se lavan con tampón de ensayo, y se vuelven a suspender en tampón de ensayo a una concentración para proporcionar alícuotas de aproximadamente 1-4 x 10⁶ células equivalentes por pocillo (de forma típica, aproximadamente 1-2 x 10⁶ células equivalentes por pocillo para los ensayos con el receptor 5-HT_{2A} o 5-HT_{2B}, y aproximadamente 3-4 x 10⁶ células equivalentes para los ensayos con el receptor 5-HT_{2B}). Se homogenizan las células con un homogeneizador de tejidos y se utiliza el homogenado directamente en el ensayo tal como se describe a continuación.

Ensayos de unión a G alfa q-GTPγ[³⁵S]: El ensayo de proximidad de centelleo de inmunoabsorción (ISPA) de la unión de [³⁵S]-GTPγS a G alfa q se modificó a partir de las condiciones publicadas (DeLapp y col, JPET 289 (1999) 946-955). Disolver los compuestos de ensayo en DMSO y diluir en tampón de ensayo para proporcionar un intervalo de concentraciones para generar una curva de concentración-respuesta. En los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos, mezclar el compuesto de ensayo diluido, GDP (concentración final 0,1 μM), y [³¹S]-GTP-γS (concentración final entre 0,5 y 1,0 nM). Añadir una alícuota de membranas a la mezcla en incubación y mezclar las placas para iniciar la estimulación agonista del intercambio de nucleótidos (volumen final de 200 μl). Incubar las placas de microtitulación durante 30 min a temperatura ambiente. Detener rápidamente la incubación con detergente IGEPAL® CA-630 (concentración final de 0,27 %). Añadir anticuerpo policlonal de conejo purificado por afinidad dirigido contra G alfa q (aproximadamente 1-2 μg por pocillo) y perlas del ensayo de proximidad de centelleo dirigidas contra Ig de conejo (Amersham; aproximadamente 1,25 mg por pocillo; volumen final de 300 μl). Sellar las placas e incubar la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Centrifugar las placas de valoración brevemente para aglomerar las perlas. Cuantificar la unión a GTPγ[³⁵S] mediante espectrometría de centelleo de la placa de microtitulación (contador por centelleo Trilux MicroBeta™ de Wallac).

Análisis de datos: Para cada curva de concentración respuesta de un compuesto de ensayo con un receptor dado, analizar los datos con el software Prism™ de GraphPad (v3.02, GraphPad Software, San Diego, CA) trabajando en un ordenador personal con Windows OS® de MicroSoft, utilizando el ajuste de la curva del análisis de regresión no lineal para determinar la CE₅₀ y la E_{máx} (normalizada para las curvas control de 5-HT). Determinar el área bajo la curva de concentración respuesta (ABC) del agonista con Prism™ de GraphPad mediante el procedimiento trapezoidal.

Para calcular las relaciones de selectividad, en primer lugar, determinar el ABC para el compuesto de ensayo y para cada subtipo de receptor tal como se ha descrito anteriormente. En segundo lugar, normalizar el ABC de cada subtipo de receptor con respecto al ABC determinado para 5-HT en este receptor. El ABC normalizada para un compuesto de ensayo en un receptor dado se expresa de este modo como un porcentaje del ABC determinada para 5-HT en este receptor. Por ejemplo:

$$\text{AUC normalizada para } 5\text{HT}_{2A} = a = \frac{(\text{AUC}_{\text{compuesto de ensayo en el receptor } 5\text{HT}_{2A}})}{(\text{AUC}_{5\text{-HT en el receptor } 5\text{HT}_{2A}})} \times 100 \% \uparrow$$

$$\text{AUC normalizada para } 5\text{HT}_{2B} = b = \frac{(\text{AUC}_{\text{compuesto de ensayo en el receptor } 5\text{HT}_{2B}})}{(\text{AUC}_{5\text{-HT en el receptor } 5\text{HT}_{2B}})} \times 100 \% \uparrow$$

$$\text{AUC normalizada para } 5\text{HT}_{2C} = c = \frac{\text{AUC}_{\text{compuesto de ensayo en el receptor } 5\text{HT}_{2C}}}{(\text{AUC}_{5\text{-HT en el receptor } 5\text{HT}_{2C}})} \times 100 \% \uparrow$$

En tercer lugar, calcular las relaciones de selectividad para el compuesto de ensayo como sigue:

Relación de selectividad para el receptor 5-HT_{2C} / receptor 5-HT_{2A} (ABC 2C/2A) = c/a

Relación de selectividad para el receptor 5-HT_{2C} / receptor 5-HT_{2B} (ABC 2C/2B) = c/b

A fines de referencia, el ABC 2C/2A y el ABC 2C/2B para 5-HT son cada uno 1,0. Igualmente, se ensayaron las relaciones para la mCPP (*meta*-clorofenilpiperazina) y se encontró que eran 2,1 y 2,1 respectivamente.

Se probaron los compuestos representativos de la presente invención en los ensayos de G alfa q-GTP γ [³⁵S] para los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C} esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y se encontró que eran agonistas muy potentes y selectivos del receptor 5-HT_{2C}, con unas CE₅₀ normalmente menores de o iguales a 250 nM, y relaciones de ABC 2C/2A y ABC 2C/2B mayores que 1,5. Los compuestos preferidos son aquellos con unas CE₅₀ menores de o iguales a 100 nM, y relaciones de ABC 2C/2A y ABC 2C/2B mayores de o iguales a 2,0. Los más preferidos son aquellos con CE₅₀ menores de o iguales a 50 nM, y relaciones ABC 2C/2A y ABC 2C/2B mayores de o iguales a 3,0.

Ensayos de unión al ligando

Se midió la afinidad de unión al ligando de los compuestos de la presente invención para el subtipo del receptor 5-HT_{2C}, esencialmente tal como se ha descrito por Wainscott (Wainscott, y col., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276: 720-727 (1996)). Se analizaron los datos mediante un análisis de regresión no lineal sobre las curvas de concentración-respuesta utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros descrita por DeLean (DeLean, y col., Molecular Pharmacology, 21, 5-16 (1982)). Los valores de la Cl₅₀ se convirtieron a valores de Ki utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, y col., Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108 (1973)).

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y se encontró que tenían una excelente afinidad por el receptor 5-HT_{2C}, con Ki normalmente menores de o iguales a aproximadamente 250 nM. Los compuestos preferidos son aquellos con Ki menores de o iguales a aproximadamente 100 nM. Los más preferidos son aquellos con Ki menores de o iguales a 50 nM.

Se pueden determinar fácilmente las afinidades por otros subtipos de receptor mediante una ligera modificación del ensayo de unión al receptor del radioligando anteriormente descrito usando células transfectadas con el receptor deseado en lugar de células transfectadas con el subtipo de receptor 5-HT_{2C} y utilizando un radioligando adecuado. Se determinaron en dichos ensayos las afinidades de unión de los compuestos representativos de la presente invención para una variedad de receptores y se encontró que los compuestos tenían una afinidad sorprendentemente elevada por el receptor 5-HT_{2C}. Se encontró que la afinidad por el receptor 5-HT_{2C} era significativamente mayor que por los otros subtipos del receptor 5-HT, y notablemente mayor que por los subtipos de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}. Los compuestos preferidos son aquellos con unas Cl₅₀ iguales a o mayores que 300 nM para los receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2 e iguales a o mayores que 500 nM para los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂. Los compuestos más preferidos son aquellos con unas Cl₅₀ iguales a o mayores que 1000 nM para los receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2 y los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂. Aún más preferidos son aquellos compuestos con unas Cl₅₀ iguales a o mayores que 3000 nM para los receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2 y los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂.

Para los ensayos in vitro anteriores, se evaluaron los compuestos ejemplificados y se encontró que tenían un valor tanto de CE₅₀ como de Ki igual a o menor de 50 nM, y que tenían relaciones de ABC 2C/2A y ABC 2C/2B mayores de o iguales a 2,0. Se evaluaron los compuestos ejemplificados y se encontró que tenían normalmente unas Cl₅₀ para los receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2 iguales a o mayores de 300 nM, y unas Cl₅₀ de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ iguales a o mayores de 500 nM.

Ensayos de alimentación en ratas

Se demostró la capacidad de los compuestos de la presente invención de tratar la obesidad mediante prueba en ensayos agudos y crónicos de alimentación en ratas.

Animales: Obtener ratas Long-Evan macho (Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, IN) que tengan aproximadamente cien días de edad y se hayan mantenido con una dieta rica en calorías después del destete (TD 95217, 40 % de calorías procedentes de grasa; Teklad, Madison, WI). Alojar las ratas individualmente con un ciclo de 12 h:12 h de luz: oscuridad (encender desde aproximadamente las 22:00 h hasta aproximadamente las 10:00 h) y mantener las ratas con la misma dieta (TD 95217) con acceso libre al agua, durante 1-2 semanas para aclimatar las ratas al entorno. Dosificar las ratas por vía oral con vehículo (10 % de acacia con 0,15 % de sacarina en agua) una vez al día durante al menos 1 día (normalmente 1-2 días) para aclimatar las ratas a los procedimientos. Distribuir de manera aleatoria a las ratas en grupos de tal manera que cada grupo tenga pesos corporales promedio similares.

Ensayo calorimétrico agudo de alimentación: A aproximadamente las 8:00 h del día del ensayo, pesar cada rata y transferirlas a las cámaras individuales de un sistema de calorimetría de circuito abierto (Oxymax, Columbus Instruments International Corporation; Columbus, OH), con acceso libre al alimento (prepesado) y agua, y comenzar a medir el VO₂ y el VCO₂. A aproximadamente las 10:00 h, dosificar a las ratas por vía oral con el vehículo o el compuesto de ensayo, devolverlas a sus cámaras de calorimetría y continuar midiendo el VO₂ y el VCO₂ a intervalos de tiempo regulares (aproximadamente cada hora). A aproximadamente las 8:00 horas del día siguiente, medir el peso corporal de la rata y el alimento restante, suponiendo que la diferencia en peso del alimento es igual a la masa de alimento consumida. Calcular el gasto de energía (EE) en 24 h y el cociente respiratorio (CR) esencialmente tal como se describe en Chen, Y. y Heiman, M. L., Regulatory Peptide, 92:113-119 (2000). El EE durante el fotoperiodo

de luz es indicativo de la tasa metabólica en reposo y el RQ es indicativo de la fuente de combustible que utiliza el animal (el metabolismo de los carbohidratos puros proporciona un RQ de aproximadamente 1,0, el metabolismo de las grasas puras proporciona un CR de aproximadamente 0,7, el metabolismo mixto de carbohidratos y grasas proporciona valores intermedios del CR). Calcular el EE como el producto del valor calorífico (VC) y VO_2 por peso corporal (kg), en el que $VC = 3,815 + 1,232 \cdot CR$, y CR es la relación de CO_2 producido (VCO_2) a O_2 consumido (VO_2). La ingesta calórica se calcula como (la masa de la ingesta de alimento en gramos en 24 h) x (valor del combustible fisiológico de la dieta en kilocalorías/g) por kg de peso corporal.

Ensayo agudo de alimentación con un antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2C}: Se llevó a cabo el ensayo calorimétrico agudo de alimentación anterior con las siguientes modificaciones. No se utilizaron sistemas de calorimetría de circuito abierto y únicamente se midieron la ingesta de alimento periódica en 24 h y el peso corporal. Se utilizaron tres grupos de ratas, recibiendo el primer grupo una dosis subcutánea de solución salina (0,5 ml) aproximadamente 15 minutos antes de la dosis oral del vehículo, recibiendo el segundo grupo una dosis subcutánea de solución salina (0,5 ml) aproximadamente 15 minutos antes de la dosis oral del compuesto de ensayo en vehículo, y recibiendo el tercer grupo una inyección subcutánea de un antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2C}, 6-cloro-5-metil-N-{2-[(2-metilpiridin-3-il-oxi)piridin-5-il]aminocarbonil}-2,3-dihidroindol (3 mg/Kg, en ciclodextrina al 35%, 0,5 ml), aproximadamente 15 min antes de la dosis oral del compuesto de ensayo en vehículo.

Ensayo crónico de alimentación: A entre aproximadamente las 8:00 h y las 10:00 h del día uno del ensayo pesar y dosificar por vía oral cada rata con el vehículo o el compuesto de ensayo y devolver al animal a su jaula de alojamiento, con acceso libre al alimento (prepesado) y al agua. Durante cada uno de los días 2-15, a entre aproximadamente las 8:00 h y las 10:00 h, medir el peso corporal de la rata y el peso del alimento consumido en el último periodo de 24 h, y administrar la dosis oral diaria del compuesto de ensayo o el vehículo. En los días -2 y 15 medir la masa total de grasa y la masa magra mediante resonancia magnética nuclear (RMN) utilizando un sistema EchoMRI™ (Echo Medical Systems, Houston Texas). (Véase Frank C. Tinsley, Gersh Z. Taicher, y Mark L. Heiman, "Evaluation of a New Quantitative Magnetic Resonance (QMR) Method for Mouse Whole Body Composition Analysis", Obesity Research, enviado el 1 de mayo de 2003.)

Se ensayaron los compuestos representativos de la presente invención en ensayos agudos y crónicos de alimentación esencialmente tal como se ha descrito anteriormente. En los ensayos agudos, se ha descubierto que los compuestos reducen significativamente la ingesta de alimento en 24 h, cuyo efecto se bloquea mediante la administración previa del antagonista del receptor 5-HT_{2C}. También se ha descubierto que los compuestos reducen el CR de forma dependiente de la dosis sin cambiar significativamente el gasto de energía durante el fotoperiodo de luz. De esta manera, se ha descubierto que los compuestos reducen el consumo calórico y aumentan la proporción del combustible que se deriva de la utilización de las grasas, sin cambiar significativamente la tasa metabólica en reposo. En el ensayo crónico, se ha descubierto que los compuestos disminuyen significativamente la ingesta acumulada de alimentos y el cambio de peso corporal acumulativo de una manera dependiente de la dosis en comparación con los animales del control. Se ha descubierto que la disminución de peso corporal es debida a la pérdida de tejido adiposo mientras que la masa de peso magro no cambia.

Se demostró la capacidad de los agonistas del receptor 5-HT_{2C} de la presente invención para tratar el trastorno obsesivo/compulsivo ensayándola en una variedad de ensayos in vivo como sigue:

Prueba de enterramiento de canicas

Se ha utilizado la prueba de enterramiento de canicas en ratones para modelizar los trastornos de ansiedad que incluyen los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) debido al estudio etológico del comportamiento (por ejemplo, Gyertyan I. "Analysis of the marble burying response: Marbles serve to measure digging rather than evoke burying", Behavioural Pharmacology 6: 24-31, (1995)) y debido a los efectos farmacológicos de los estándares clínicos (véanse, Njung'E K. Handley SL. "Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety", Pharmacology, Biochemistry & Behavior. 38: 63-67, (1991)); Borsini F., Podhorna J., y Marazziti, D. "Do animal models of anxiety predict anxiolytic effects of antidepressants?", Psychopharmacology 163: 121-141, (2002)). De esta manera, los fármacos utilizados en el tratamiento de la ansiedad generalizada en seres humanos (por ejemplo, benzodiacepinas) así como los compuestos utilizados para tratar el TOC (por ejemplo, los ISRS del tipo fluoxetine) disminuyen el enterramiento.

Se enjaularon ratones NIH Swiss (Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, IN) machos, que no se habían sometido nunca a experimentación que pesaban entre 28-35 g en grupos de 12 durante al menos tres días antes del ensayo en un animalario con ciclos de 12 h de luz y oscuridad. Se llevaron a cabo experimentos durante el ciclo de luz en una sala de ensayo experimental con poca iluminación. Se dosifican los ratones con vehículo o compuesto de ensayo y, después de un intervalo de pretratamiento especificado (generalmente 30 min) se coloca cada ratón individualmente sobre un rotorod (Ugo Basile 7650) que funciona a una velocidad de 6 revoluciones/min, y se observan las caídas. Después de 2 min sobre el rotorod, se colocan los ratones individualmente en una bañera de plástico alta de 17 x 28 x 12 cm con virutas de serrín de 5 mm sobre el piso que se había cubierto con 20 canicas azules (1,5 centímetros de diámetro) colocadas en el centro. Después de 30 min, se cuenta el número de canicas enterradas (2/3 cubiertas con el serrín). Se evalúa el efecto del compuesto de ensayo sobre el enterramiento de las canicas con la prueba de Dunnett y el efecto sobre el comportamiento en el rotorod mediante la prueba exacta de

Fisher.

Los compuestos normalizados clínicamente eficaces suprimen el enterramiento de canicas a dosis que están desprovistas de efectos que afecten negativamente al sistema motor, tal como se midió en el rotarod. La eficacia *in vivo* de los compuestos de 5HT_{2C} en el receptor 5HT_{2C} se confirma mediante la prevención de los efectos de los agonistas de 5HT_{2C} sobre el enterramiento de canicas mediante la administración simultánea del antagonista del receptor 5HT_{2C}, 6-cloro-5-metil-N-{2-[(2-metilpiridin-3-il-oxi)piridin-5-il]aminocarbonil}-2,3-dihidroindol.

Los compuestos representativos de la presente invención se evaluaron en la prueba de enterramiento de canicas esencialmente tal como se describe y se ha descubierto de forma sorprendente que reducen el comportamiento de enterramiento en los ratones de la prueba. Se ha encontrado que la reducción del comportamiento de enterramiento que se bloquea por la administración simultánea del antagonista de 5-HT_{2C}. En contraste con los compuestos de la presente invención, el compuesto ansiolítico clordiazepóxido y el compuesto antipsicótico clorpromazina disminuyen el enterramiento de canicas solamente en las dosis que perturban también el comportamiento en el rotorod.

Desgarramiento del nido

Los ratones construirán de forma natural nidos con el material disponible en su entorno vital. Debido a que este comportamiento es de naturaleza obsesiva, se ha utilizado para modelizar el TOC (Xia Li, Denise Morrow y Jeffrey M. Witkin, "Decreases in nestlet shredding of mice by serotonin uptake inhibitors: comparison with marble burying", Psychopharmacology, enviado el 14 de julio de 2003). Se enjaularon ratones NIH Swiss (Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, IN) macho, que no se habían sometido nunca antes a experimentación que pesaban entre 28-35 g, en grupos de 12 durante al menos tres días antes del ensayo en un animalario con ciclos de 12 h de luz y oscuridad. Se llevaron a cabo experimentos durante el ciclo de luz en una sala de ensayo experimental con iluminación fluorescente cenital. Se dosifican los ratones con vehículo o compuesto de ensayo y, después de un intervalo de pretratamiento especificado (generalmente 30 min) se colocan los ratones individualmente en una bañera de plástico alta de 17 x 28 x 12 cm con virutas de serrín de aproximadamente 5 mm sobre el piso con una almohadilla de gasa multicapas (51 mm cuadrados). Después de 30 min, se pesa resto de la almohadilla de gasa no eliminada por el ratón. Se determina el peso de la gasa utilizada para la construcción del nido mediante sustracción. Se comparan los resultados para el compuesto de prueba de los ratones tratados con los resultados de los ratones tratados con el vehículo del control mediante la prueba de Dunnet.

Los compuestos normalizados para el tratamiento del TOC clínicamente eficaces suprimen el desgarramiento del nido a dosis que están desprovistas de efectos que afecten negativamente al sistema motor tal como se midió mediante la prueba del rotorod. Se confirmó la eficacia *in vivo* de los compuestos de 5HT_{2C} sobre el receptor 5HT_{2C} mediante la prevención de los efectos de los agonistas de 5HT_{2C} sobre el desgarramiento del nido mediante la administración simultánea del antagonista del receptor 5HT_{2C}, 6-cloro-5-metil-N-{2-[(2-metilpiridin-3-yl-oxi)piridin-5-il]aminocarbonil}-2,3-dihidroindol.

Los compuestos representativos de la presente invención se evaluaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y se encontró que de forma sorprendente suprimían el desgarramiento del nido a dosis que están desprovistas de efectos que afectan negativamente al sistema motor tal como se midió mediante la prueba de rotorod.

En contraste con los compuestos de la presente invención, el clordiazepóxido ansiolítico y la *d*-anfetamina estimulante psicomotora disminuyen el desgarramiento del nido únicamente a dosis que producen efectos secundarios en el sistema motor (depresión o estimulación, respectivamente).

Polidipsia inducida de forma programada

Las ratas privadas de pienso expuestas a presentaciones intermitentes del mismo beberán cantidades de agua que son muy superiores a su consumo diario normal y en exceso respecto de su ingesta cuando se les proporciona todo el pienso a la vez (Falk JL. "Production of polydipsia in normal rats by an intermittent food schedule", Science 133: 195-196, (1961)). Su comportamiento excesivo es persistente y se ha utilizado para modelizar el TOC.

Se mantienen ratas Wistar con una dieta restringida de pienso (para mantener un 85 % del peso de la alimentación libre), pero con libre acceso al agua. Se entrena a las ratas en una cámara de ensayo del comportamiento para presionar una palanca para recibir un granulado de pienso en un programa de intervalo fijo, de tal manera que se recompensa a las ratas con 45 mg de granulado de pienso la primera vez que presionan una palanca después que ha transcurrido un intervalo de 120 segundos. A continuación se vuelve a poner a cero el intervalo fijo a 120 segundos y se repite el procedimiento. De esta manera, durante una sesión de prueba de 90 min, las ratas pueden obtener un máximo de 45 granulados. La cámara de comportamiento está también equipada con un bebedero que se pesa antes y después de la sesión para determinar la cantidad de agua consumida.

Se administran los compuestos de ensayo el martes y el viernes. Se determina el control de los comportamientos diarios el jueves. Se administran los compuestos tanto por vía oral a los 60 min antes del comienzo de la sesión de prueba, o por vía subcutánea a los 20 min antes del comienzo de la sesión de prueba. Se comparan los índices de presión de la palanca y el comportamiento de consumo de agua de cada animal durante las sesiones después del

tratamiento con el compuesto de ensayo con el comportamiento del animal durante las sesiones de control, y se expresan como porcentajes del índice de control. Se promedia el porcentaje individual de los índices de control para cada dosis y se calcula el error estándar del promedio.

5 Los compuestos normalizados para el tratamiento del TOC clínicamente eficaces (por ejemplo, clomipramina, fluoxetina) suprimen la polidipsia inducida por programa sin producir cambios notables en los modelos motores, el consumo de pienso, o el comportamiento del día después. Se confirmó la eficacia in vivo de los compuestos de 5HT_{2C} en el receptor 5HT_{2C} mediante la prevención de los efectos de los agonistas de 5HT_{2C} sobre el consumo de bebida excesivo mediante la administración simultánea del antagonista del receptor 5HT_{2C}, 6-cloro-5-metil-N-{2-[(2-metilpiridin-3-il-oxi)piridin-5-il]aminocarbonil}-2,3-dihidroindol.

10 Se evaluaron los compuestos representativos de la presente invención en el ensayo de polidipsia inducida de forma programada esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y se encuentra, de forma sorprendente, que suprimen la polidipsia inducida de forma programada sin producir cambios notables en los modelos motores, el consumo de pienso, o el comportamiento del día después. La supresión del comportamiento se bloquea mediante la administración simultánea del antagonista de 5-HT_{2C}.

15 De forma contraria a los compuestos de la presente invención, el estimulante psicomotor d-anfetamina disminuye el consumo de bebida excesivo únicamente a dosis que estimulan debido al comportamiento, y estos efectos no los evita el antagonista del receptor 5HT_{2C}.

Aunque es posible administrar los compuestos de la presente invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos se administran normalmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones se pueden administrar mediante una variedad de rutas que incluyen la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Los compuestos de la presente invención son eficaces como composiciones inyectables y orales. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Véase, *por ejemplo*, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16ª ed. 1980).

20 En la preparación de la composición empleada en la presente invención, el principio activo se mezcla normalmente con al menos un excipiente, se diluye con al menos un excipiente, o se encierra en el mencionado vehículo que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papelillo u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio del principio activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos, pastillas, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (tales como en un medio sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen por ejemplo hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

30 En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el compuesto para proporcionar el tamaño de partículas adecuado ante de combinarlo con el resto de ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se muele de forma normal con un tamaño de partículas de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partículas se ajusta normalmente por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente una malla 40.

40 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y suspensores; agentes conservantes, tales como hidroxibenzoatos de metilo y de propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la presente invención se pueden formular de tal manera que proporcionen una liberación rápida, continua o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando los procedimientos conocidos en la técnica.

45 Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

50 Los compuestos son eficaces generalmente sobre un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día están comprendidas normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg. En el tratamiento de humanos adultos, se prefiere especialmente el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias

relevantes, que incluyen la dolencia que se va a tratar, la ruta escogida de administración, el compuesto o los compuestos reales administrados, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente, y, por tanto, no se pretende que los intervalos de dosificación anteriores limiten de ninguna manera el alcance de la invención. En algunos ejemplos pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado, aunque en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores.

Otra formulación preferida de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmicos ("parches"). Se pueden utilizar dichos parches transdérmicos para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. Es bien conocida en la técnica la construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos 5.032.252, concedida el 11 de junio de 1991. Dichos parches se pueden diseñar para la administración continua, alternada, o a demanda de los agentes farmacéuticos.

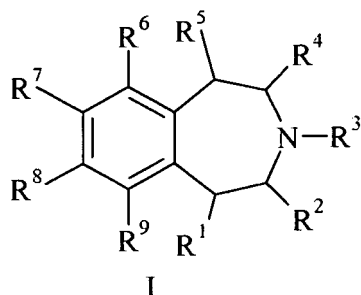
En algún caso, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, tanto de forma directa como indirecta. Las técnicas directas implican normalmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del hospedador para superar la barrera hematoencefálica. Uno de dichos sistemas de administración implantables, utilizado para el transporte de factores a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de los Estados Unidos 5.011.472, concedida el 30 de abril de 1991.

Las técnicas indirectas, que se prefieren generalmente, implican normalmente formular las composiciones para proporcionar la latencia del fármaco mediante la conversión de los fármacos hidrófilos en fármacos o profármacos solubles en agua. La latencia se consigue generalmente a través del bloqueo de los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato, y amina primarios presentes en el fármaco para convertir el fármaco en más soluble en lípidos y susceptible al transporte a través de la barrera hematoencefálica. De forma alternativa, se puede potenciar la administración de fármacos hidrófilos mediante la infusión intraarterial de soluciones hipertónicas que pueden abrir transitoriamente la barrera hematoencefálica.

El tipo de formulación empleada para la administración de los compuestos de la presente invención puede venir dictado por el compuesto concreto empleado, el tipo de perfil farmacocinético deseado a partir de la ruta de administración y el estado del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

- 5 R^1 es hidrógeno;
 cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno;
 R^5 es hidrógeno;
 R^6 es $-NR^{10}R^{11}$;
 R^7 es halo;
 10 R^8 es hidrógeno;
 R^9 es hidrógeno;
 R^{10} es Ph^2 -metilo o Ar^1 -metilo;
 R^{11} es hidrógeno;
 Ph^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halo independientemente seleccionados, o
 15 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, -
 SCF_3 , alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 6 sustituyentes flúor, y alcoxi (C_1-C_6)
 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 Ph^2 es fenilo sustituido con R^{12} y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes
 20 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, $-SCF_3$, metilo, $-CF_3$, hidroxilo y
 metoxi;
 Ar^1 es 5- R^{13} -piridin-2-ilo o 6- R^{13} -piridin-3-ilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, metilo, $-CF_3$,
 hidroxilo y metoxi;
 R^{12} es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 25 a) Het^1 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 b) Het^2 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 c) Het^3 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 d) Ar^2 -alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 30 e) alquil (C_1-C_6)- $C(R^{14})=C(R^{14})$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes
 flúor;
 f) $(R^{14})_2C=C$ [alquil (C_1-C_6)]- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes
 flúor;
 g) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- $C(R^{14})=C(R^{15})$ - opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo
 con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e
 35 independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 h) $(R^{15})CH=C$ [cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo
 con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e
 independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 i) alquil (C_1-C_6)- $C=C$ - opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
 40 j) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- $C=C$ - opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4
 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente
 opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 k) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- $C(O)$ -alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto
 cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e
 45 independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo
 independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 l) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)- $C(O)$ -alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos
 alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;
 m) piridil-alquil (C_0-C_3)- $C(O)$ -alquilo (C_1-C_5), opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3
 50 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_3),
 alcoxi (C_1-C_3), $-CF_3$, $-O-CF_3$, nitro, ciano y trifluorometiltilio, e independientemente

1 a 4 sustituyentes flúor;

ak) Ar³-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

al) Ar³-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

am) Het¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₀-C₅), en el que Het¹ está unido a través de cualquier átomo de carbono de Het¹ y en el que el resto alquilo (C₀-C₅) está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

an) Het¹-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅), en el que Het¹ está unido a través de cualquier átomo de carbono de Het¹ y en el que el resto alquilo (C₀-C₅) está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ao) Het²-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto -alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ap) R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-S-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;

aq) R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ar) R¹⁶R¹⁹-N-C(O)-NR¹⁶-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;

as) alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

at) alquil (C₁-C₆)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

au) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

av) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

aw) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ax) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ay) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

az) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ba) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

bb) R¹⁷R¹⁸-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

bc) R¹⁷R¹⁸-N-C(S)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

bd) R¹⁷R¹⁸-N-C(S)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

be) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

bf) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

- bg) Ar³-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 5 bh) Het²-alquil (C₀-C₃)-SO₂-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bi) R¹⁷R¹⁶N-alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 10 bj) alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bk) cicloalquil (C₃-C₇)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 15 bl) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bm) Ar³-alquil (C₀-C₃)-C(O)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 20 bn) alquil (C₁-C₆)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bo) cicloalquil (C₃-C₇)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 25 bp) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bq) Ar³-alquil (C₀-C₃)-C(S)-N(R¹⁶)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 30 br) alquil (C₁-C₆)-O-N=C(CH₃)- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- bs) alquil (C₀-C₃)-O-N=C[alquil (C₁-C₆)]- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 35 bt) HO-N=C[alquil (C₀-C₁)-cicloalquil (C₃-C₇)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 2 sustituyentes flúor;
- 40 bu) CH₃-O-N=C[alquil (C₀-C₁)-cicloalquil (C₃-C₇)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 2 sustituyentes flúor;

R¹³ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 45 a) Het²-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- b) Het³-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- c) Ar²-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- d) alquil (C₁-C₆)-C(R¹⁴)=C(R¹⁴)- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 50 e) (R¹⁴)₂C=C[alquil (C₁-C₆)]- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- f) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(R¹⁴)=C(R¹⁵)- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- 55 g) (R¹⁵)CH=C[cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)]- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;
- h) alquil (C₁-C₆)-C=C- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- 60 i) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₁)-C=C- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 2 sustituyentes flúor;
- j) alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;
- k) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto

cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

l) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

m) Ar³-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

n) Het²-alquil (C₀-C₃)-O-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

o) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor y opcionalmente sustituido adicionalmente en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

p) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

q) piridil-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometiltio, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

r) alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

s) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

t) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

u) piridil-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometiltio, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

v) R¹⁷R¹⁸N-C(O)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

w) R¹⁷R¹⁸N-C(S)-alquil (C₁-C₃)-O- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

y) alquil (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;

z) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

aa) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ab) Ar³-alquil (C₀-C₃)-S-alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₀-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₅) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ac) alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₆) con 1 a 6 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C₁-C₃) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ad) cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ae) Ph¹-alquil (C₀-C₃)-C(O)-alquil (C₁-C₃)-S- opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los

restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

af) piridil-alquil (C_0-C_3)-C(O)-alquil (C_1-C_3)-S- opcionalmente sustituido en el resto piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), $-CF_3$, $-O-CF_3$, nitro, ciano y trifluorometilio, e independientemente opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ag) $R^{17}R^{18}N-C(O)$ -alquil (C_1-C_3)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ah) $R^{17}R^{18}N-C(S)$ -alquil (C_1-C_3)-S- opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

ai) alquil (C_1-C_6)- SO_2 -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;

aj) cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_0-C_3)- SO_2 -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ak) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)- SO_2 -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

al) Ar^3 -alquil (C_0-C_3)- SO_2 -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

am) Het^2 -alquil (C_0-C_3)- SO_2 -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

an) $R^{17}R^{18}N-C(O)$ -alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ao) $R^{17}R^{18}N-C(S)$ -alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ap) $R^{17}R^{18}N$ -alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_1-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor;

aq) alquil (C_1-C_6)-C(O)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ar) cicloalquil (C_3-C_7)-C(O)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

as) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)-C(O)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

at) Ar^3 -alquil (C_0-C_3)-C(O)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

au) alquil (C_1-C_6)-C(S)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de los restos alquilo independientemente con 1 a 6 sustituyentes flúor;

av) cicloalquil (C_3-C_7)-C(S)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

aw) Ph^1 -alquil (C_0-C_3)-C(S)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

ax) Ar^3 -alquil (C_0-C_3)-C(S)- $N(R^{16})$ -alquilo (C_0-C_5) opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_3) con 1 a 4 sustituyentes flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo (C_0-C_5) con 1 a 6 sustituyentes flúor;

R^{14} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_2) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes flúor;

R^{15} es hidrógeno o metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor;

R^{16} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes flúor;

R^{17} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes flúor, Ph^1 -alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor, o cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_0-C_3) opcionalmente sustituido en el resto cicloalquilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y flúor, e independientemente opcionalmente sustituido en el resto alquilo con 1 a 4 sustituyentes flúor;

R^{18} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3), o R^{17} y R^{18} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

forman Het¹, imidazolidin-2-onilo, imidazolidin-2,4-dionilo, o tetrahidropirimidin-2-onilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes metilo:

R¹⁹ es alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes flúor;

Ar² es un sustituyente heterocíclico aromático seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo y 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, en el que el heterociclo está sustituido con R¹⁵R¹⁷N-, en la que R¹⁵ es hidrógeno y R¹⁷ es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₃);

Ar³ es un sustituyente heterociclo aromático seleccionado entre el grupo que consiste en pirróloilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y piridilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), -CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano y trifluorometililo;

Het¹ es un sustituyente heterociclo saturado que contiene nitrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo y homotiomorfolinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆) o con 2 sustituyentes metilo:

Het² es un sustituyente heterociclo saturado que contiene oxígeno seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆) o con 2 sustituyentes metilo;

Het³ es un heterociclo que contiene nitrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, oxazolidin-2-onilo, pirrolin-2-onilo y dihidropiridin-2-onilo:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

o un compuesto de Fórmula I seleccionado entre 7-cloro-6-[4-(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; o 7-cloro-6-[6-[(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

con la condición de que R^{12} no sea $HON=C(CH_3)-$ o Het^1 (Co) alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 7-cloro-6-[4-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzof[d]azepina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 7-cloro-6-[4-(piperidin-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzof[d]azepina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-metoxiimino-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-etoxiimino-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-iso-butoxiimino-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-hidroxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(1-metoxiimino-3-metil-butil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-etilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-n-propilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-piperidin-1-il-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-iso-butilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(2-metilamino-oxazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(ciclopentiltiometil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(ciclohexiltiometil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-ciclopentiltiometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-ciclohexiltio-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-iso-propiltio-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(5-iso-butiltio-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propiltiometil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-(3,3-dimetil-ciclohexiltiometil)-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-bencilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiltio)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 6-[(6-terc-Butiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(6-ciclopentiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(6-ciclohexiltiometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[(6-

ciclohexiloxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(4,4-dimetil-ciclohexiloxi)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(2-metil-2-propano-sulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(6-iso-propoximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetilpropoximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(ciclopentiloximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(ciclohexiloximetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(5-ciclohexiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{6-[(5-cicloheptiloxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{5-[(3,3-dimetilciclohexiloxi)-piridin-2-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (E)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (E)-7-cloro-6-{5-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-2-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (Z)-7-cloro-6-{6-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (Z)-7-cloro-6-{5-[(2-ciclohexil-vinil)-piridin-2-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de (Z)-7-cloro-6-{4-[(2-ciclohexil-vinil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(morfolin-4-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(piperidin-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(pirrolidin-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(azepan-1-ilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-bencilamino}-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(N-(ciclohexil)-aminometil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 6-{4-[(N-(iso-Butil)-aminometil)-bencilamino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(N-(iso-propil)-aminometil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(N-metil-iso-propilamino)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{5-[(N-ciclohexil-aminometil)-piridin-2-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{6-[(piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(1-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (+)-7-cloro-6-{4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (-)-7-cloro-6-{4-[(2-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(N-metil-2,2-dimetil-propionilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(ciclohexanocarbonilamino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(ciclopentanocarbonil-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(cicloheptanocarbonil-amino)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(iso-propilcarbamoil-metil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetilpropil-carbamoil)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de (±)-7-cloro-6-{4-[(1-(2,2-dimetilpropil-carbamoil)-etil]-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(ciclohexilmetil-carbamoil)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(3,3-dimetilbutil-carbamoil)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de (R)-7-cloro-6-{4-[(1-metil-2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 6-{4-[(2-(terc-Butilcarbamoil)-etil]-bencilamino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-etil]-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{6-[(6-ciclohexanosulfonilmetilpiridin-3-ilmetil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propanosulfonilmetil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(4-dimetilcarbamoil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(3,3-dimetil-2-oxobutilio)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{4-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metil]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-{6-[(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-metoxi]-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(5-(ciclopropilmetil-amino)-isotiazol-3-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2-(2,2,2-trifluoroetilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2-(3-metil-butilamino)-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2-(2,2-dimetil-propilamino)-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-{4-[(2-ciclopentilmetilamino)-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-

- 6-[4-(2-ciclohexilmetil-amino-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-(2-ciclo-propilmetilamino-5-metil-tiazol-4-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (R)-7-cloro-6-[4-[2-(1-metil-2,2,2-trifluoroetil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de (S)-7-cloro-6-[4-[2-(1-metil-2,2,2-trifluoroetil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 6-[4-(2-Bencilamino-tiazol-4-il)-bencilamino]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-[2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-tiazol-4-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[[5-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridin-2-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[[6-(2-ciclopropilmetilamino-tiazol-4-il)-piridin-3-ilmetil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-tiazol-4-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-il)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[[4-(3-ciclopropilmetilamino)-pirazol-1-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-[6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-[4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-[5-(3,3-dimetilbutiril)-tiofen-2-il]-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; Succinato de 7-cloro-6-[[6-(2,2-dimetilpropano-sulfonil)-piridin-3-il-metil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; (L)-Tartrato de 7-cloro-6-[4-(2,2,2-trifluoroetiltio-metilcarbonil)-bencilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la obesidad en mamíferos.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno obsesivo/compulsivo en mamíferos.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la depresión en mamíferos.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la ansiedad en mamíferos.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el mamífero es un ser humano.