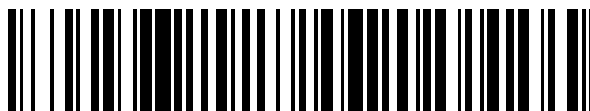


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 192**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/4747** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 25/06** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) **A61P 11/06** (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2010 E 10768347 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2488512**

54 Título: **Antagonistas del receptor de CGRP**

30 Prioridad:

14.10.2009 US 251477 P

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

03.02.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**LUO, GUANGLIN;
DUBOWCHIK, GENE M. y
MACOR, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 441 192 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de CGRP

Antecedentes de la invención

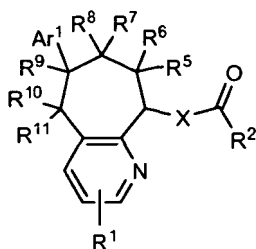
- 5 La divulgación se refiere, en general, a los nuevos compuestos de fórmula I, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas del receptor del CGRP. La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso de los compuestos en el tratamiento de los trastornos relacionados con el CGRP, incluidas cefaleas migrañosas, vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, lesión térmica, choque circulatorio, sofocos asociados con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías aéreas tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 10 El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un péptido natural de 37 aminoácidos que se identificó por primera vez en 1982 (Amara, S. G. *et al.*, Science 1982, 298, 240-244). Se expresan dos formas del péptido (α CGRP y β CGRP) que difieren en uno y tres aminoácidos en ratas y seres humanos, respectivamente. El péptido está ampliamente distribuido en el sistema nervioso periférico (SNP) y central (SNC), localizado principalmente en las neuronas sensoriales aferentes y centrales y muestra una serie de efectos biológicos, incluida la vasodilatación.
- 15 Cuando se libera de la célula, el CGRP se une a receptores específicos acoplados a proteína G de superficie celular y ejerce su acción biológica predominantemente mediante activación de la adenilato ciclasa intracelular (Poyner, D. R. *et al.*, Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. *et al.*, Neurosci Lett 1990, 119, 195-8). Se han propuestos dos clases de receptores de CGRP, CGRP1 y CGRP2, sobre la base de las propiedades antagonistas del fragmento peptídico CGRP(8-37) y la capacidad de los análogos lineales de CGRP para activar los receptores del CGRP2 (Juaneda, C. *et al.*, TIPS 2000, 21, 432-438). No obstante, existe una carencia de pruebas moleculares para el receptor CGRP2 (Brain, S. D. *et al.*, TIPS 2002, 23, 51- 53). El receptor CGRP1 tiene tres componentes: (i) un receptor transmembrana similar al receptor de calcitonina (CRLR); (ii) la proteína modificadora de la actividad del receptor transmembrana sencillo de tipo uno (RAMP1); e (iii) la proteína componente del receptor intracelular (RCP) (Evans B. N. *et al.*, J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43). La RAMP1 se requiere para transportar el CRLR a la membrana plasmática y para la unión del ligando al receptor CGRP (McLatchie, L. M. *et al.*, Nature 1998, 393, 333-339). La RCP se requiere para la transducción de señal (Evans B. N. *et al.*, J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43). Hay diferencias conocidas específicas de especie en la unión de antagonistas de molécula pequeña al receptor de CGRP normalmente con mayor afinidad observada para el antagonismo del receptor humano que para otras especies (Brain, S. D. *et al.*, TIPS 2002, 23, 51-53). La secuencia de aminoácidos de RAMP1 determina la selectividad de especie, en particular el residuo aminoácido Trp74 es responsable del fenotipo del receptor humano (Mallee *et al.*, J Biol Chem 2002, 277, 14294-8).
- 20 Se ha postulado que los inhibidores al nivel del receptor del CGRP son útiles en condiciones fisiopatológicas en las que se ha producido una excesiva activación del receptor del CGRP. Algunas de estas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea en racimo y otras cefaleas, lesiones térmicas, choque circulatorio, sofocos asociados a la menopausia y asma. La activación del receptor de CGRP se ha implicado en la patogenia de la cefalea migrañosa (Edvinsson L. CNS Drugs 2001; 15 (10):745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362.). Los niveles séricos de CGRP están elevados durante las migrañas (Goadsby PJ *et al.*, Ann Neurol 1990; 28:183-7) y el tratamiento con fármacos contra la migraña devuelve los niveles de CGRP al valor normal coincidiendo con el alivio de la cefalea (Gallai V. *et al.*, Cephalalgia 1995; 15: 384-90). Los que padecen migrañas presentan niveles basales elevados de CGRP en comparación con los controles ((Ashina M *et al.*, Pain 2000, 86 (1-2):133-8, 2000). La infusión intravenosa de CGRP produce cefalea duradera en los que padecen migraña (Lassen LH *et al.*, Cephalalgia, febrero de 2002.; 22 (1):54-61). Los estudios preclínicos en perros y ratas indican que el bloqueo sistémico de CGRP con el antagonista del péptido CGRP (8-7) no altera la hemodinámica sistémica en reposo ni el flujo sanguíneo regional (Shen, Y-T. *et al.*, Pharmacol Exp Ther 2001, 298, 551-8). Por tanto, los antagonistas del receptor de CGRP pueden presentar un tratamiento novedoso para las migrañas que evita las responsabilidades cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con los agonistas no selectivos de 5-HT1B/1D, "triptanos" (p. ej., sumatriptán).
- 25 Los antagonistas de CGRP han mostrado eficacia en estudios clínicos humanos. Véase Davis CD, Xu C. *Curr Top Med Chem.* 2008 8 (16):1468-79; Benemei S, Nicoletti P, Capone JG, Geppetti P. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 9 (1): 9-14. Epub 20 de enero de 2009; Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. *Lancet.* 2008 372: 2115. Epub 25 de noviembre de 2008; Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; *Neurology* 2008 70:1304. Epub 3 de octubre 2007.
- 30 Antagonistas del receptor de CGRP se han divulgado en las publicaciones PCT WO 2004/092166, WO 2004/092168 y WO 2007/120590.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo los compuestos son novedosos e inhiben el CGRP. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, inhibición, eficacia, selectividad por la diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

5 **Descripción de la invención**

La invención abarca una serie de compuestos antagonistas de CGRP, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, composiciones, procedimientos de fabricación de las mismas y su uso en tratamiento terapéutico.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I

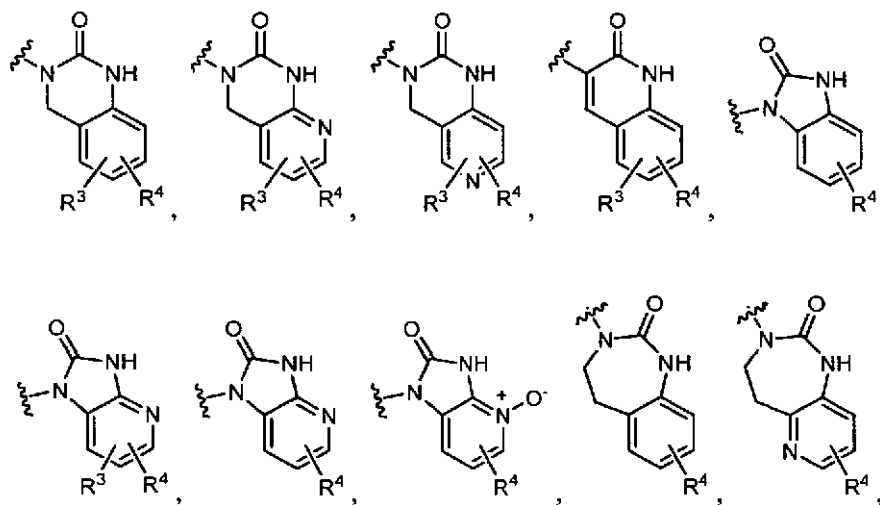


I

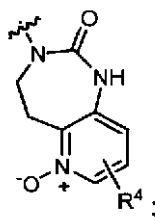
10 en la que:

R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino, o piperidino;

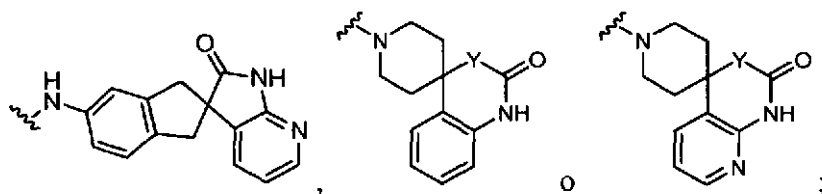
R² es piperidino sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



15 y



o R² es



R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

5 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁷ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

10 R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo o benciloxycarbonilo;

o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente son O o N-OH;

con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ no sea hidrógeno;

15 Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂.

X es O, CH₂ o NH; e

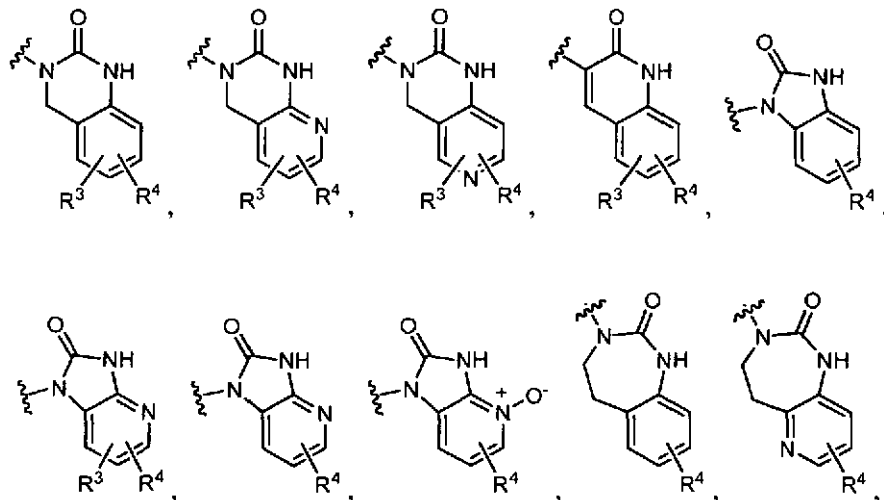
Y es un enlace, O, CH₂ o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

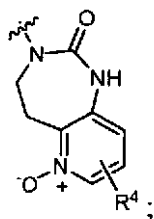
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que

20 R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino o piperidino;

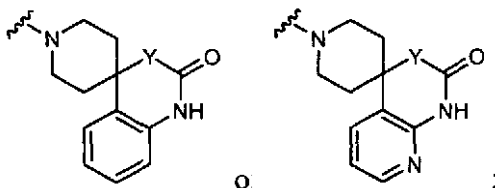
R² es piperidino sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



y



o R² es;



R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

5 R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁷ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

10 R⁹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R¹¹ es hidrógeno, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente oxo;

con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ no sea hidrógeno;

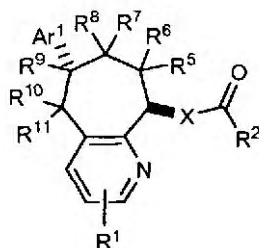
15 Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂;

X es O, CH₂ o NH; e

Y es un enlace, O, CH₂ o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

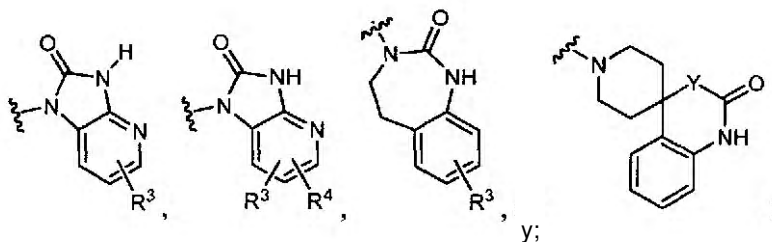
20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I con la estereoquímica designada.



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

R¹ es hidrógeno, halo, ciano, amino, alquilamino o dialquilamino;

R² es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



R^3 es hidrógeno o halo;

R^4 es hidrógeno o halo;

5 R^5 es hidrógeno o hidroxilo;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno o hidroxilo;

10 R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R^{11} es hidrógeno;

o R^{10} y R^{11} tomados conjuntamente son oxo;

con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} no sea hidrógeno;

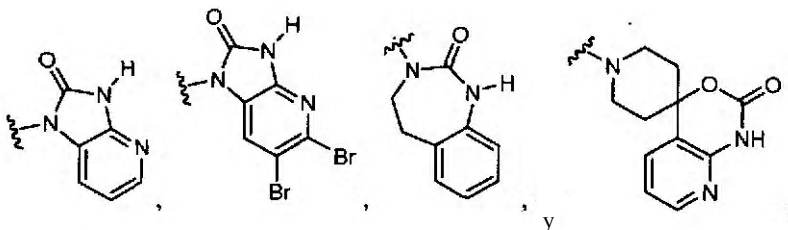
Ar^1 es fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo;

15 X es O, CH_2 o NH; e

Y es O;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

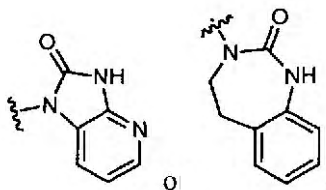
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^1 es hidrógeno; R^2 es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



20 R^5 es hidrógeno o hidroxilo, R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno; R^8 es hidrógeno; R^9 es hidrógeno o hidroxilo; R^{10} es hidroxilo, azido, o amino; R^{11} es hidrógeno; o R^{10} y R^{11} tomados conjuntamente oxo; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , o R^{11} no sea hidrógeno; Ar^1 es fenilo o difluorfenilo; X es O, CH_2 o NH; e Y es O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en el que R^1 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en el que R^2 es N-piperidinilo y está 4-sustituido. Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que el sustituyente es



Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidroxilo, azido o amino y R¹¹ es hidrógeno; o en la que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno o hidroxilo y R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente son oxo; o en la que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidroxilo, R¹⁰ es hidrógeno o hidroxilo y R¹¹ es hidrógeno; o en la que R⁵ es hidroxilo, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que Ar¹ es fenilo sustituido con 2 sustituyentes halo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que Ar¹ es 2,3-difluorofenilo.

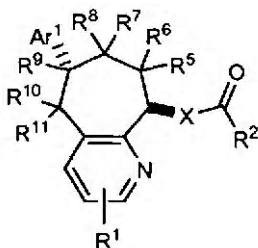
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X es O.

El alcance de cualquier caso de una variable, incluidos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, AR¹, X e Y, se pueden usar de forma independiente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

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

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

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



La invención está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitaciones, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono

5 incluyen ^{13}C y ^{14}C . En general, los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria descriptiva, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado por otro lado. Tales compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplos como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Procedimientos de síntesis

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

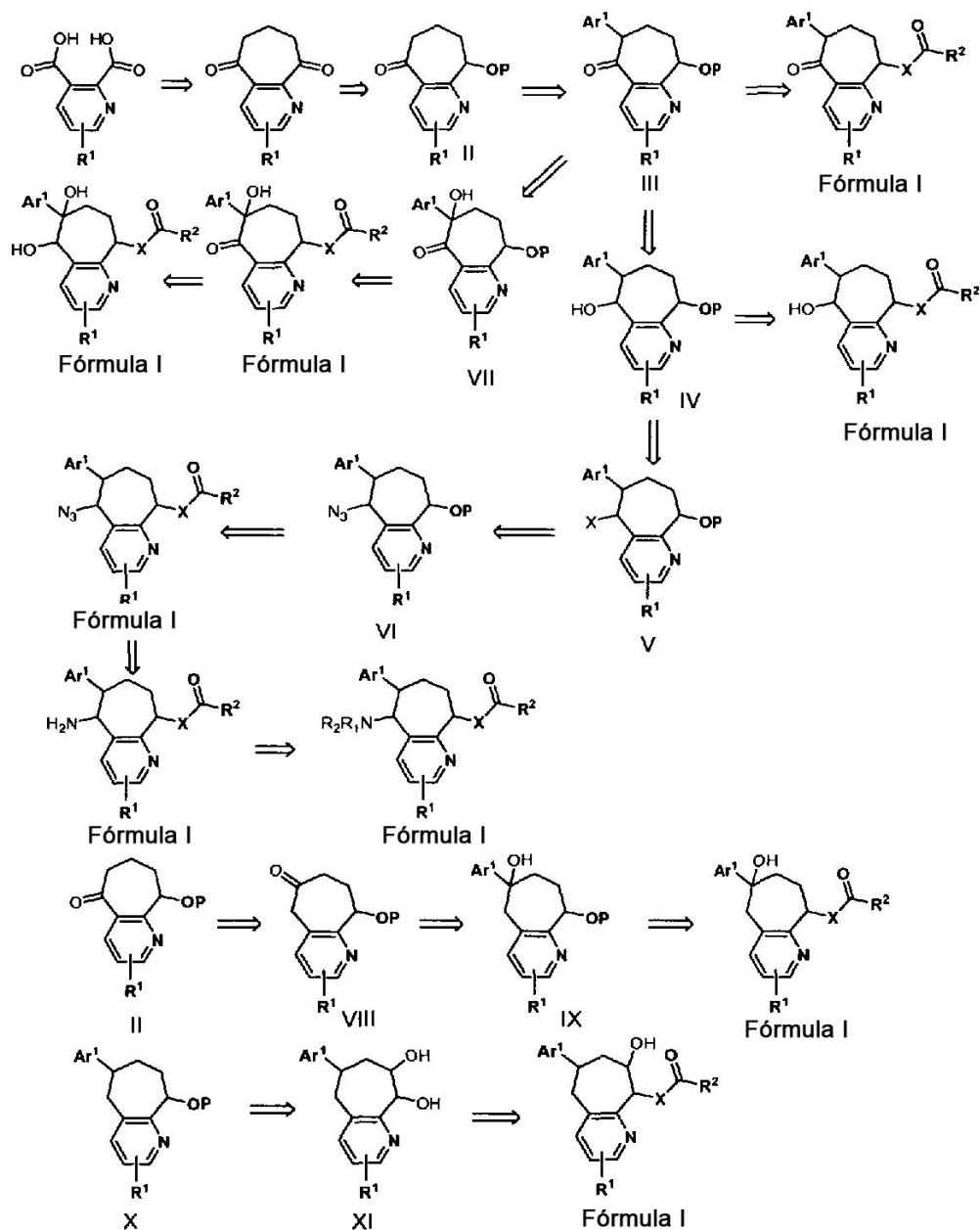
20 En general, las abreviaturas usadas en los esquemas siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos se definen como sigue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio-aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente o "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; 25 "EtOAc" para acetato de etilo; "TFA" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminatetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2^-$; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

30 Algunos compuestos de fórmula I se pueden sintetizar a través de los siguientes esquemas generales. La estructura II anterior conocida podría arilarse con varios bromuros de arilo para generar III. III podría desprotegerse y procesarse adicionalmente hasta obtener análogos ceto de fórmula I. El grupo cetona de III podría alfa-hidroxilarse hasta VII, que podría además convertirse en hidroxilcetona y derivados diol de fórmula I. Como alternativa, el grupo cetona de III podría reducirse al alcohol IV, que podría convertirse directamente en análogos hidroxilo de fórmula I o convertirse en análogos halogenados V. V podría convertirse en intermedios halogenados V. 35 A través de los intermedios VI se podrían preparar diversas azida, derivados de amina. El grupo cetona del II previamente conocido podría transponerse a intermedios de cetona VIII y diversos grupos arilo podrían añadirse para generar intermedios IX, que podrían después convertirse en análogos hidroxilo de fórmula I.

Estructuras X previamente conocidas podrían deshidratarse y di-hidroxilarse hasta intermedios XI, que podrían convertirse en análogos OH posicionales de fórmula I.

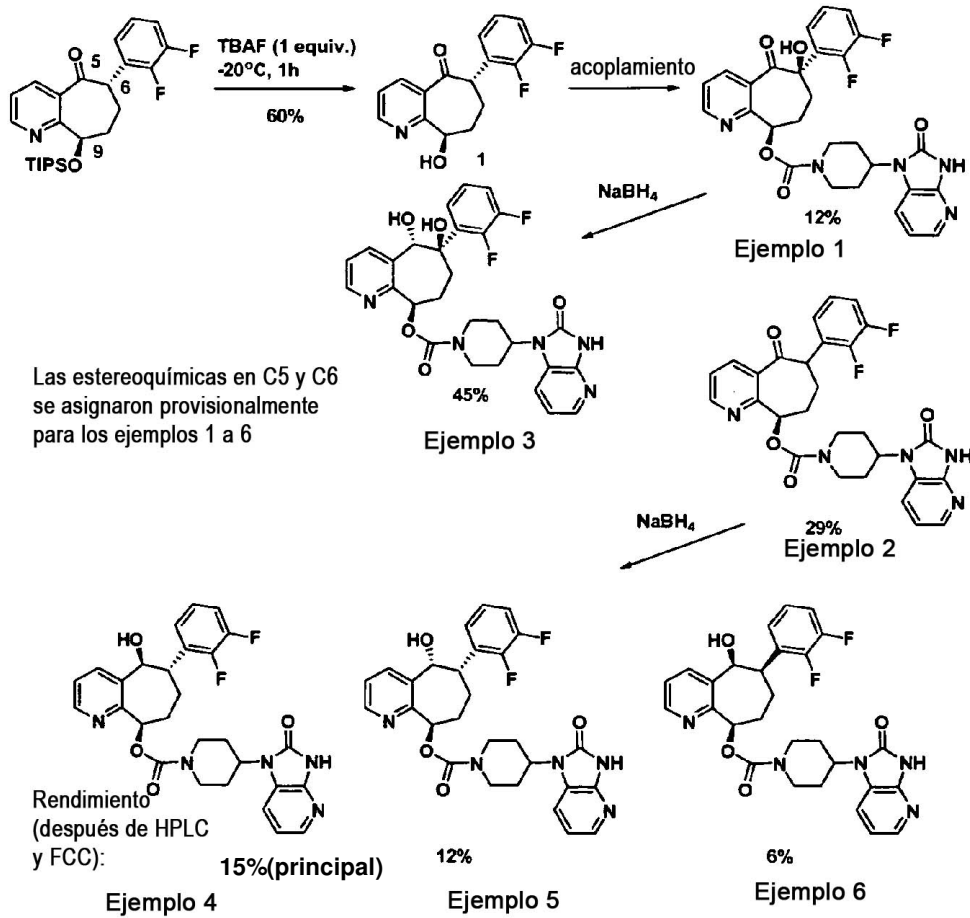
40

Esquema general:



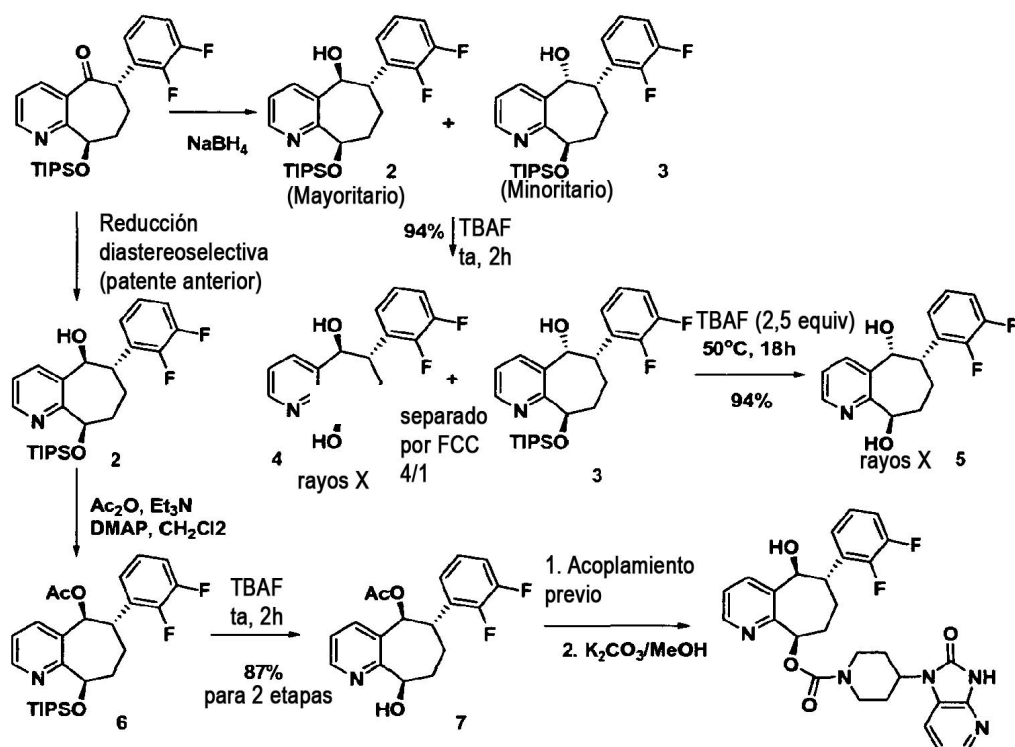
5 Como se muestra en el Esquema 1, tras la desprotección de un compuesto previamente divulgado se generó el intermedio 1, que en condiciones de acoplamiento convencionales, generó dos compuestos, ejemplos 1 y 2 (el grupo hidroxilo se generó probablemente mediante auto-oxidación de la forma enol con oxígeno residual). Los grupos cetona de 1 y 2 se redujeron para generar los ejemplos 3-6 tras separación, purificación y caracterizaciones cuidadosas.

Esquema 1:



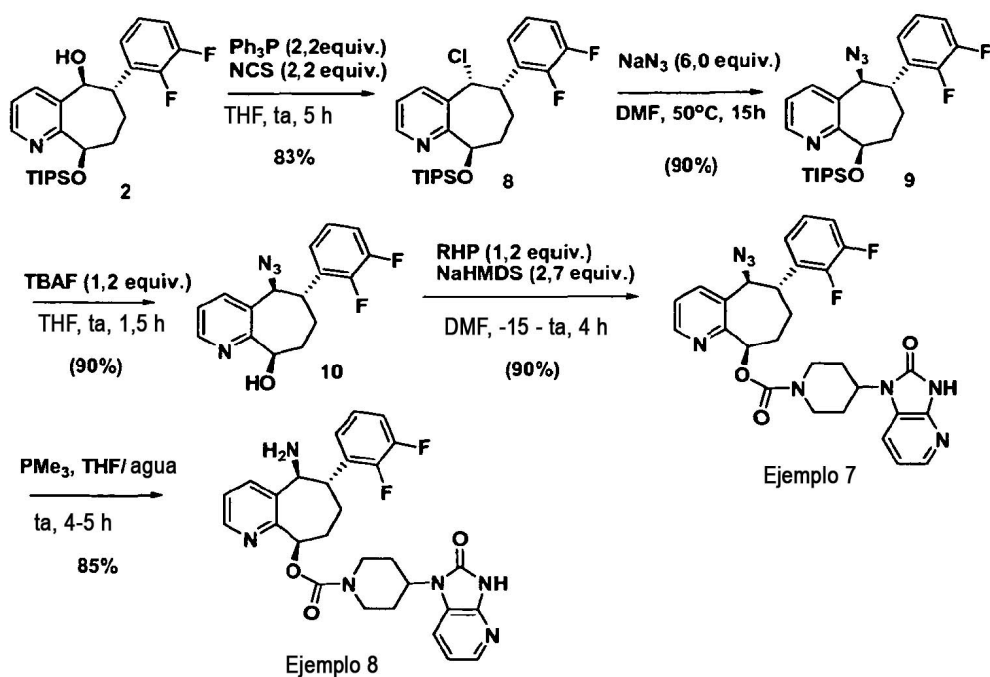
Se probó la estereoquímica del ejemplo 4 y se alcanzó su síntesis estereoespecífica mediante experimentos mostrados en el Esquema 2. La reducción simple de la cetona con borohidruro sódico produjo dos compuestos 2 y 3. El tratamiento de la mezcla con TBAF a temperatura ambiente solo desprotegió el componente principal 2 al compuesto 4, que se separó fácilmente de 3. Se obtuvieron cristales sencillos para el análisis con rayos x., en el que se confirmó el cis-diol. El tratamiento de 3 con TBAF a temperatura elevada generó el trans-diol 5, cuya estructura también se confirmó mediante análisis con rayos x. Se consiguió la reducción diaestereoselectiva del grupo cetona y tras la protección con acetato y desprotección con TIPS, el intermedio 7 se pudo convertir en el ejemplo 4, cuyas propiedades espectroscópicas coincidieron con las de la síntesis anterior no estereoespecífica.

Esquema 2



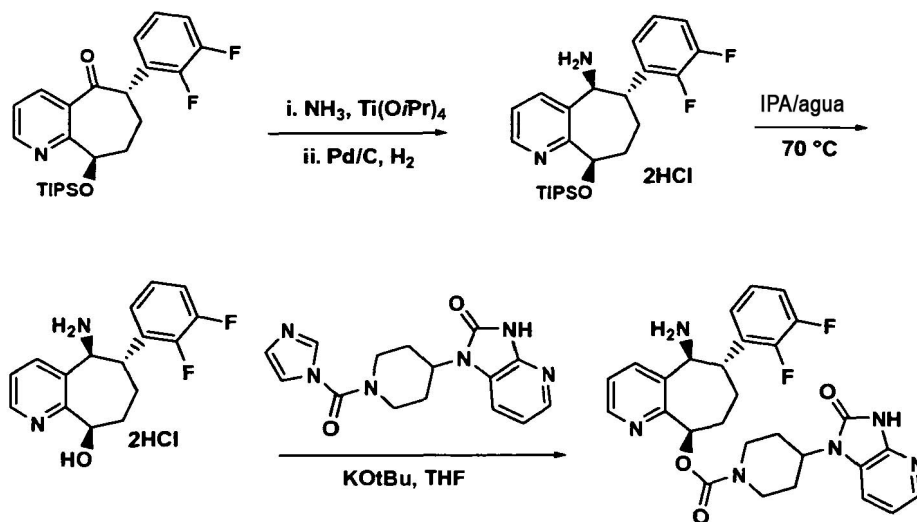
5 Como se muestra en el esquema 3, el compuesto 2 se podría convertir en el cloruro 8 con un rendimiento del 83% mediante tratamiento con trifenilfosfina y NCS. El cloruro 8 podría convertirse en el intermedio azida 9. Los compuestos 8 y 9 son ambos estereoisómeros sencillos y es probable que las reacciones sufrieran una doble inversión en el centro de carbono portador del hidroxilo. Tras la desprotección con TBAF se obtuvo el compuesto 10. Después de una reacción de acoplamiento estándar se obtuvo el ejemplo 7 con un buen rendimiento. El tratamiento del ejemplo 7 con trifenilfosfina en THF dio el análogo amino, ejemplo 8.

Esquema 3



El Esquema 3a ilustra una síntesis alternativa del ejemplo 8.

Esquema 3a:

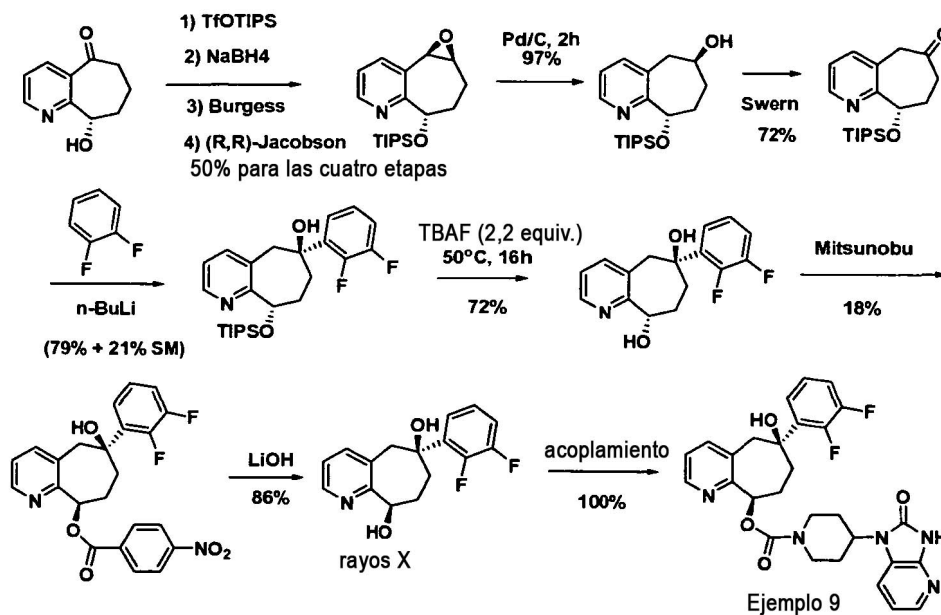


5

10

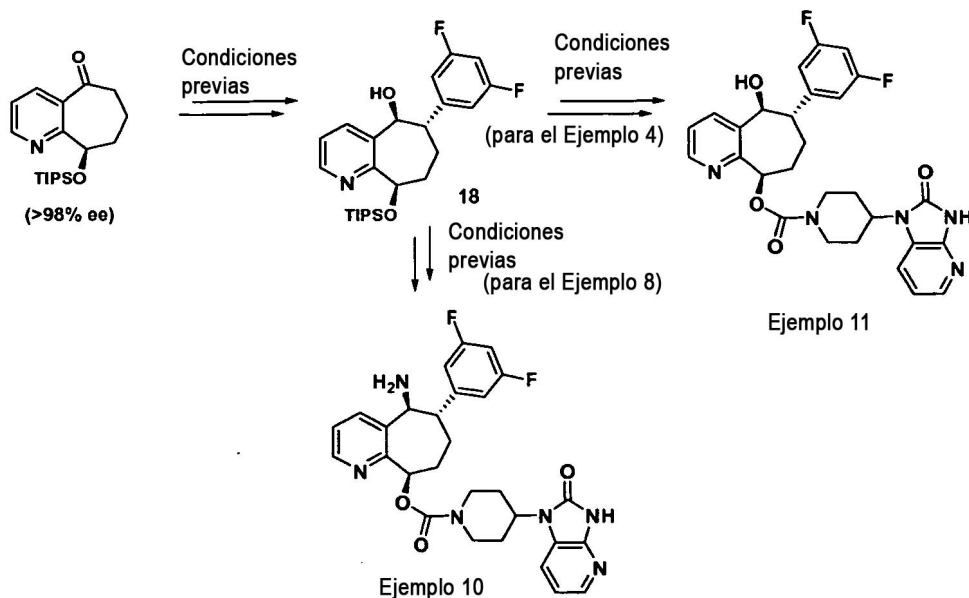
Como se muestra en el Esquema 4, una (S)-hidroxilcetona previamente conocida se convirtió en el epóxido quiral 11 en 4 etapas con un rendimiento global del 50%. La hidrogenación abrió el epóxido al alcohol 12 con un rendimiento del 97%. La oxidación de Swern dio la cetona 13, que reaccionó con 2,3-difluorofenilo de litio para generar el alcohol terciario 14 con un rendimiento del 79% con algo de recuperación del material de partida. Tras desprotección con TBAF, el trans-diol se convirtió en el cis-diol 17 en condiciones de Mitsunobu a través de un éster intermedio 16. Se obtuvieron cristales sencillos de 17 y la estequiometría relativa del cis-diol en 17 se confirmó mediante estudios de rayos X. Por último, el compuesto 17 se convirtió en el ejemplo 9 en condiciones de acoplamiento convencionales con un rendimiento cuantitativo.

Esquema 4:



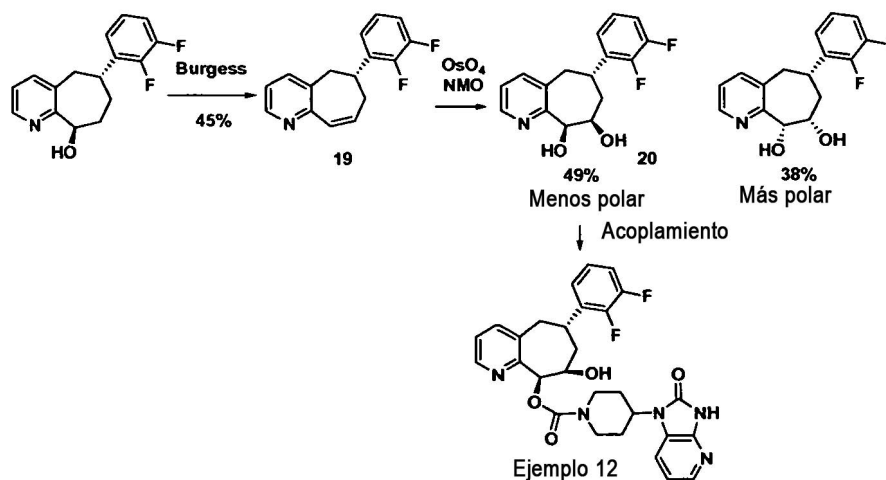
La variación de los grupos arilo se pone de ejemplo en el Esquema 5. Se sintetizó el intermedio 18 usando las condiciones descritas anteriormente. La síntesis de los ejemplos 10 y 11 se consiguió siguiendo los procedimientos descritos para los ejemplos 8 y 4, respectivamente, que también se describen en la sección experimental.

Esquema 5



Como se representa en el esquema 6, se obtuvo el compuesto 19 a partir del alcohol mostrado mediante tratamiento anterior con el reactivo de Burgess. La dihidroxilación estándar dio dos dioles diaestereoméricos separables, de los cuales el compuesto trans 20 menos polar se convirtió en el ejemplo 12.

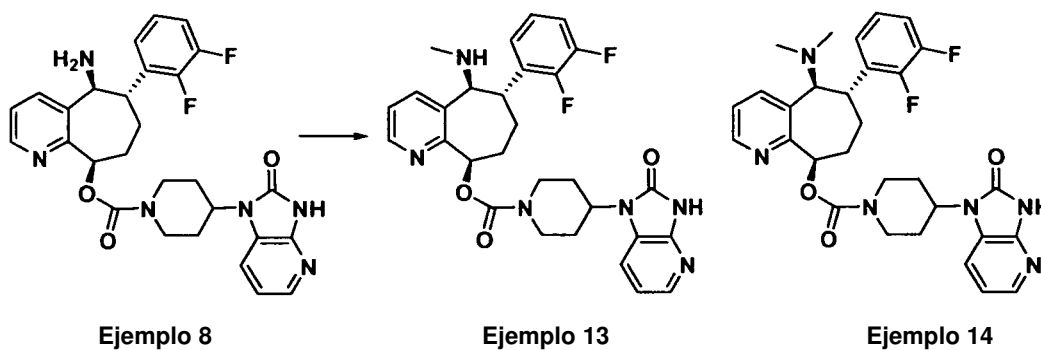
Esquema 6



Como se muestra en el ejemplo 7, los análogos de mono- y bis-metilatedamina simplemente se realizaron tratando el ejemplo 8 análogo de amino con formaldehído y NaBH_3CN .

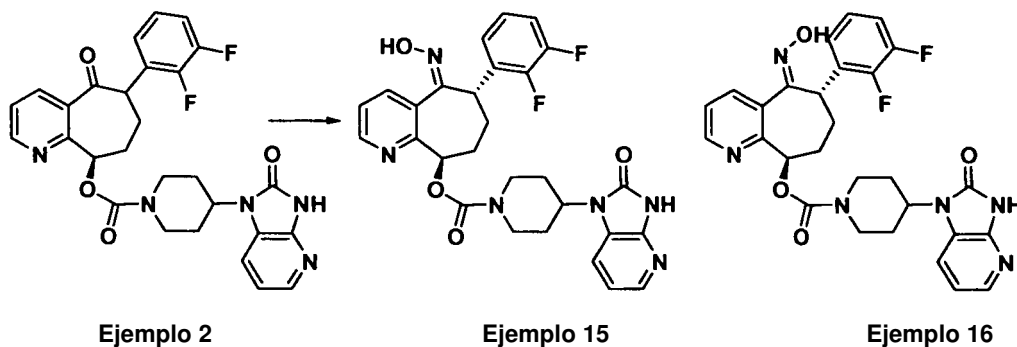
5

Esquema 7:



El tratamiento del ejemplo 2 con hidroxilamina dio los productos oxima como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8:

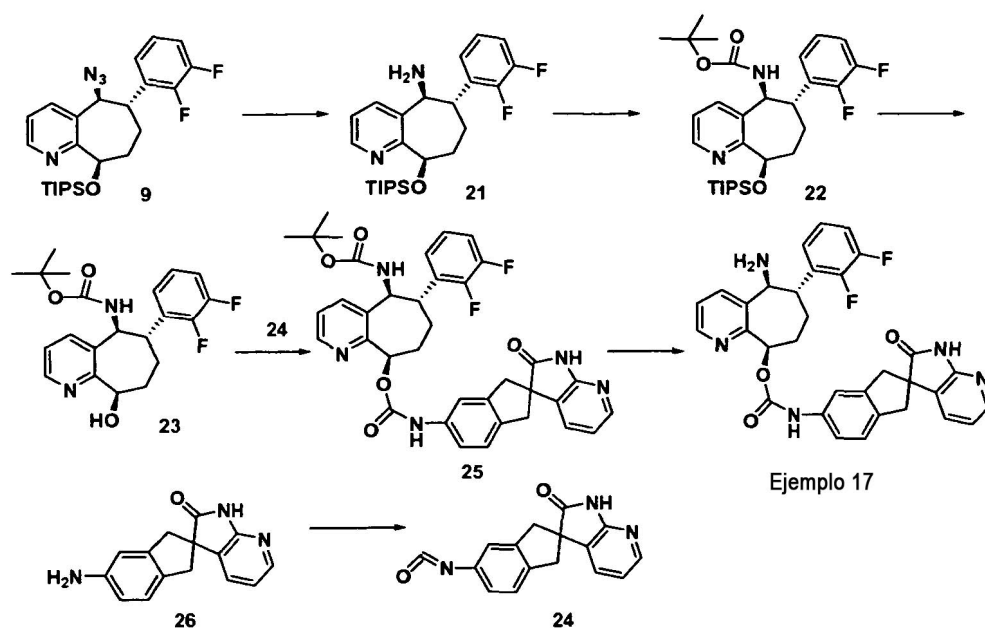


10

15

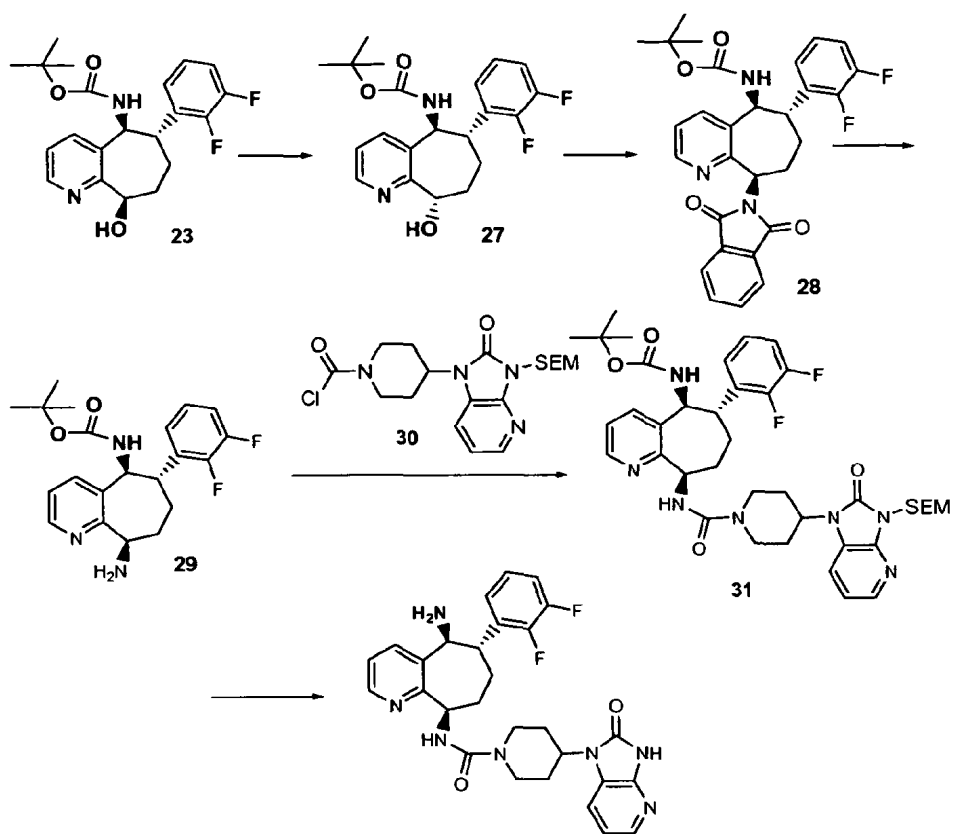
El grupo azida del intermedio 9 podría reducirse a la amina 21 y protegerse con Boc como se muestra en el Esquema 9. Tras la desprotección, el grupo alcohol puede reaccionar con isocianatos tales como 24, que se preparó en una etapa a partir de la anilina 26 conocida, para dar el carbamato intermedio 25. Tras la desprotección, se puede obtener el ejemplo 17.

Esquema 9:



5 Como se muestra en el Esquema 10, el intermedio 23 se convirtió en 27 a través de la reacción de Mitsunobu, La segunda reacción de Mitsunobu invirtió el centro quiral del alcohol para dar 28, que después del tratamiento con hidrazina, dio la diamina 29 mono-prottegida. A través de condiciones de reacción previamente conocidas y la reacción con el reactivo 30 conocido, se obtuvo el compuesto 31. El ejemplo 18 se obtuvo tras la desprotección del grupo Boc.

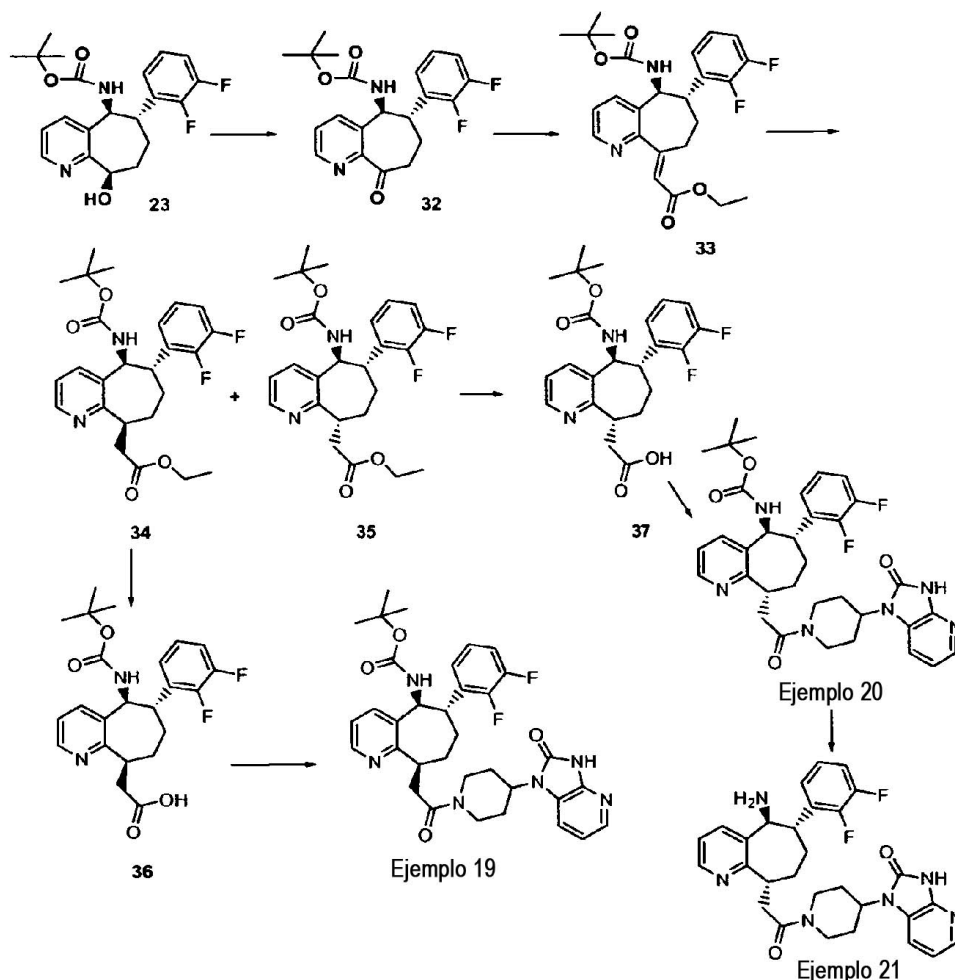
Esquema 10:



Ejemplo 18

Como se indica en el Esquema 11, el intermedio 23 también se pudo convertir en el intermedio cetona 21 mediante oxidación de Swern. La cetona se convirtió en el éter insaturado 33 mediante reacción de Wittig. El intermedio 33, tras hidrogenación, proporcionó dos isómeros separables 34 y 35. Tanto el 34 como el 35 se hidrolizaron mediante LiOH acuoso para proporcionar los ácidos intermedios 36 y 37, respectivamente. Tras condiciones de acoplamiento convencionales, los intermedios 36 y 37 se convirtieron en los ejemplos 19 y 20, respectivamente. El ejemplo 20 se convirtió en el ejemplo 21 mediante tratamiento con TFA.

Esquema 11:



Procedimientos biológicos

10 Farmacología *in vitro*.

Cultivo tisular. Se cultivaron células SK-N-MC a 37 °C en 5% de CO₂ como una monocapa en medio que consiste en MEM con sales de Earle y L-glutamina (Invitrogen) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Invitrogen).

Preparación de membrana. Se prepararon membranas en bruto de células SK-N-MC que expresan receptores de CGRP. Las células se aclararon dos veces con solución salina tamponada con fosfato (NaCl 155 mM, Na₂HPO₄ 3,3 mM, KH₂PO₄ 1,1 mM, pH 7,4) y se incubaron durante 5-10 minutos a 4 °C en tampón de lisis hipotónico que consiste en Tris 10 mM (pH 7,4) y EDTA 5 mM. Las células se transfirieron desde placas a tubos de polipropileno (16 x 100 mm) y se homogeneizaron usando un politrón. Los homogeneizados se centrifugaron a 32.000 x g durante 30 minutos. Los sedimentos se resuspendieron en tampón de lisis hipotónico frío con 0,1% del cóctel con inhibidor de la proteasa de mamífero (Sigma) y se analizaron para determinar la concentración de proteínas. Se tomaron alícuotas del homogeneizado SK-N-MC y almacenó a -80 °C.

Ensayo de unión a radioligando. Los compuestos de la invención se solubilizaron y se sometieron a diluciones en serie usando 100% de DMSO. Las alícuotas de las diluciones en serie del compuesto se diluyeron adicionalmente 25 veces más en el tampón de ensayo (Tris-Cl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, Tritón X-100 al 0,005%) y se transfirieron (volumen 50 µl) en placas de ensayo de 96 pocillos. [¹²⁵I]-CGRP (GE Healthcare o Perkin-Elmer) se

5 diluyó hasta 72 pM en tampón de ensayo y a cada pocillo se añadió un volumen de 50 µl. Las membranas de SK-N-MC se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo con cóctel del inhibidor de proteasa de mamífero al 0,1% fresco (Sigma) y se re-homogeneizaron. El homogeneizado SK-N-MC (7 µg/pocillo) se añadió en un volumen de 100 µl. Después, las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los ensayos se detuvieron mediante la adición de tampón de lavado frío en exceso (Tris-Cl 50 mM, pH 7,5, BSA al 0,1%) seguido inmediatamente por filtración sobre filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) previamente empapados en PEI al 0,5%. La unión no específica se definió con beta-CGRP 1 µM (Bachem). La radioactividad unida a proteínas se determinó usando un contador gamma o de centelleo. Los datos resultantes se analizaron usando una ecuación de unión competitiva de cuatro parámetros (XLfit v 2.0) y la CI_{50} se definió como la concentración de un compuesto de la invención requerida para desplazar el 50% de la unión a radioligando. La concentración del ensayo final de [^{125}I]-CGRP fue 18 pM. La K_d media para [^{125}I]-CGRP es 25,4 pM. Todos los compuestos de la invención se evaluaron en al menos dos experimentos separados. Véase en la tabla 1 un resumen de los datos.

Tabla 1. Unión de CGRP humano

Ejemplo	CI_{50} del receptor de CGRP humano (nM)
1	410
2	28
3	500
4	0,16
5	1,3
6	8,6
7	0,13
8	0,04
9	na
10	0,20
11	0,89
12	12
13	0,19
14	2,0
15	28
16	40
17	1,2
18	0,80
19	na
20	na
21	>1000

15 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de Fórmula I inhiben el receptor de CGRP. Como tales, son útiles para tratar afecciones o trastornos asociados con niveles aberrantes de CGRP o cuando niveles moduladores de CGRP puedan tener beneficios terapéuticos.

De acuerdo con esto, otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I con un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Generalmente, los compuestos se dan en forma de composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente determinado por las personas que practican la técnica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas habituales, incluidas cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, además de suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Se pueden formar composiciones sólidas en formulaciones de liberación controlada o sostenida. Las composiciones se preparan usando técnicas habituales de formulación y excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes).

10 Normalmente, las composiciones sólidas se formulan en unidades de dosificación que proporcionan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de unidades de dosificación sólidas son 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg y 1000 mg. Generalmente, las composiciones líquidas están en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de unidades de dosificación líquidas son 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

15 La divulgación abarca todos los modos de administración convencionales, incluidos los procedimientos oral, parenteral, intranasal, sublingual y transdérmico. Normalmente, la dosis diaria será de 0,01-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente se requiere más compuesto para vía oral y menos para vía parenteral. No obstante, el régimen de dosificación específico lo determinará un médico según su juicio médico sensato.

20 Se ha postulado que los inhibidores al nivel del receptor para CGRP son útiles en condiciones fisiopatológicas en las que se ha producido una activación del receptor del CGRP excesiva. Algunas de estas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migrañas, cefaleas en racimo y otras cefaleas, lesiones térmicas, choque circulatorio, sofocos asociados con la menopausia y asma. La activación del receptor de CGRP se ha implicado en la patogenia de las cefaleas migrañosas (Edvinsson L. *CNS Drugs* 2001; 15 (10): 745-53; Williamson, D. J. *Microsc. Res. Tech.* 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. *Brit. J. Pharmacol.* 2002, 135, 356-362). Durante la migraña los niveles en suero de CGRP están elevados (Goadsby P. J. *et al.*, *Ann. Neurol.* 1990, 28, 183-7) y el tratamiento con fármacos contra la migraña devuelve los niveles de CGRP al valor normal con alivio de la cefalea (Gallai V. *et al.*, *Cephalalgia* 1995, 15, 384-90). Los que padecen migraña presentan niveles de CGRP basales elevados en comparación con los controles ((Ashina M *et al.*, *Pain* 2000, 86 (1-2):133-8). La infusión intravenosa de CGRP produce una cefalea duradera en los que padecen migraña (Lassen L.H. *et al.*, *Cephalalgia.* 2002, 22 (1), 54-61). Los estudios preclínicos en perros y ratas indican que el bloqueo sistémico de CGRP con el antagonista del péptido CGRP (8-37) no altera la hemodinámica sistémica en reposo ni el flujo sanguíneo regional (Shen, Y-T. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 298, 551-8). Por tanto, los antagonistas del receptor de CGRP pueden presentar un nuevo tratamiento para las migrañas que evita las cargas cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con los agonistas no selectivos de 5-HT_{1B/1D}, "triptanos" (p. ej., sumatriptán).

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

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

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

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

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

45 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en procedimientos seleccionados del grupo que consiste en (a) regulación inmunitaria en la mucosa intestinal (b) efecto protector

contra lesión anafiláctica cardíaca (c) estimulación o prevención de la estimulación con interleucina-1b (IL-1b) de la resorción ósea (d) modulación de la expresión de receptores NK1 en neuronas espinales y (e) enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo asma. Véanse (a) Calcitonin Receptor-Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Alemania. *Digestion* (2002), 66 (4), 197-203; (b) Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (2003), 367 (3), 306-311; (c) The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. *Journal of Tongji Medical University* (2001), 21 (4), 304-307, (d) Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarron KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23 (5): 1816-1824. Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, and Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160 (e) Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryoza; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokio, Japón. *American Journal of Physiology* (2002), 283 (5, Pt. 1), L963-L970; (f) Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. Charite Campus- Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlín, Alemania. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2003), 16 (3), 121-130; y (g) Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs, Hung. *Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* (2003), 2 (2), 191-218.

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

"Migraña", "cefalea" y términos relacionados son como entienden los médicos en ejercicio. Migraña abarca todas las clases de migraña, incluidas común, clásica, en racimo, fulgurante, hemipléjica, oftalmopléjica y oftálmica.

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

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

Descripción de formas de realización específicas

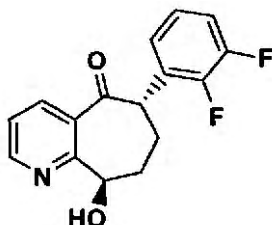
En general, las abreviaturas siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la especificación y los ejemplos según se definen a continuación: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio-aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente o tr para tiempo de retención; "min" para minutos; "Acetato de etilo" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₃SO₂; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

Las abreviaturas, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados centígrados, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "ml" o "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "tr" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "satd" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Esp. de Masas" para espectrometría de masas, "IEP" para espectroscopia de masas con ionización por electronepulverización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para espectrometría de masas con cromatografía de líquidos, "HPLC" para cromatografía de líquidos de presión alta, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para

espectroscopia de resonancia magnética nuclear, “¹H” para protón, “δ” para delta, “s” para singlete, “d” para doblete, “t” para triplete, “c” para cuartete, “m” para multiplete, “a” para ancho, “Hz” para hertzio y “α”, “β”, “R”, “S”, “E” y “Z” son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

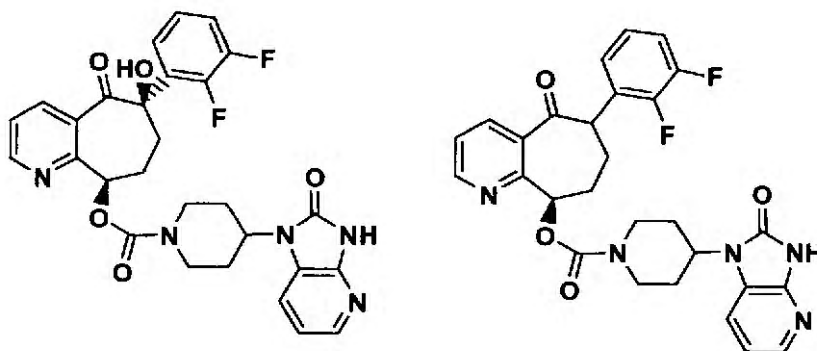
Los espectros de resonancia magnética con protones (RMN de ¹H) se registraron en un Bruker AC 300 o AC 500. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se indican en unidades δ en campo descendente desde el patrón interno de tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento entre protones se indican en Hertzios (Hz). Los patrones en división se designan del siguiente modo: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, pico ancho. Los espectros de masas de resolución baja (EM) y el molecular aparente (MH+) o (M-H)+ se determinaron en una plataforma de micromasas. El análisis elemental se indica en forma de porcentaje en peso. Los productos se purificaron mediante HPLC prep. Usando la columna YMC S5 ODS (30 x 100 mm) a un caudal de 40,0 ml/min y un tiempo de gradiente de 8,0 min a partir de la composición del disolvente de Metanol al 40%-H₂O al 60%-TFA al 0,1% y terminando con la composición del disolvente del metanol al 95%-H₂O al 5%-TFA al 0,1%. Los productos se analizaron mediante un instrumento de HPLC usando una columna XTERRA (3,0 x 5,0 mm S7) a partir del disolvente A (metanol al 10%-agua al 90%-ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1%) y alcanzando el disolvente B (agua al 10%-metanol al 90%-TFA al 0,1%) durante un tiempo de gradiente de 2 minutos. El caudal es de 5 ml/min y el tiempo de retención (tr) del producto se midió a una longitud de onda de 220 nm.

Intermedio 1



(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (0,218 g, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) dando una solución incolora. Después de enfriar hasta -15 °C (baño de hielo-Metanol) en nitrógeno se añadió TBAF (0,490 ml, 0,490 mmol) y la solución de color amarillo brillante resultante se agitó a -15 °C durante 1 hora (12:00 pm). Se inactivó con solución de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un aceite de color canela. FCC (25 g de columna en gel de sílice) hasta acetato de etilo al 100%/hexano dio el producto deseado (112 mg, al 62%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,53 (dd, *J* = 4,91, 1,64 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J* = 7,68, 1,64 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J* = 7,68, 4,91 Hz, 1 H) 7,00 - 7,16 (m, 3H) 5,32 (s, 1 H) 4,94 - 5,04 (m, 1 H) 4,48 (dd, *J* = 11,83, 3,02 Hz, 1 H) 2,14 - 2,48 (m, 4H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,24 - -138,07 (m, 1 F) -140,70 - -140,50 (m, 1 F).

Ejemplo 1, 2



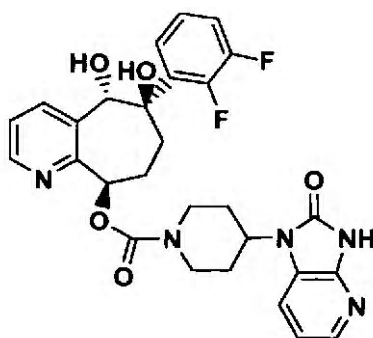
4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (ejemplo 1) y (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 2). En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se suspendieron en dimetilformamida (3 ml) (6S,9R)-6-

(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (112,45 mg, 0,389 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) y 4-nitrofenilo de 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (224 mg, 0,583 mmol). Después de enfriar hasta -15°C (baño de hielo-metanol), se añadió, gota a gota, NaHMDS (1,555 ml, 1,555 mmol) (10:30 am). La solución amarilla resultante se agitó en nitrógeno a -15°C durante 1 hora (calentada hasta -10°C , se convirtió en una solución/suspensión rojo oscuro). Después de otros 30 minutos (calentada hasta -5°C), la reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron dando un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta metanol al 10%/cloruro de metileno dio el producto deseado (ejemplo 2, 60 mg, al 29%, una mezcla de diastereómeros), así como un producto oxidado (ejemplo 1, 25,5 mg, al 12%, un único diastereómero), ambos en forma de sólidos blancos.

Ejemplo 2: EM(IEP)[M+H⁺] = 53 4,40; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,35 (s.a., 1 H) 8,76 (s.a., 1 H) 8,00 - 8,17 (m, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 1 H) 7,29 - 7,55 (m, 2 H) 6,82 - 7,19 (m, 4H) 6,20 (s.a., 1 H) 4,58 (s.a., 1 H) 4,24 - 4,51 (m, 2 H) 4,12 (c, $J = 7,22$ Hz, 1 H) 2,75 - 3,17 (m, 2 H) 2,02 - 2,68 (m, 6 H) 1,89 (s.a., 2 H).

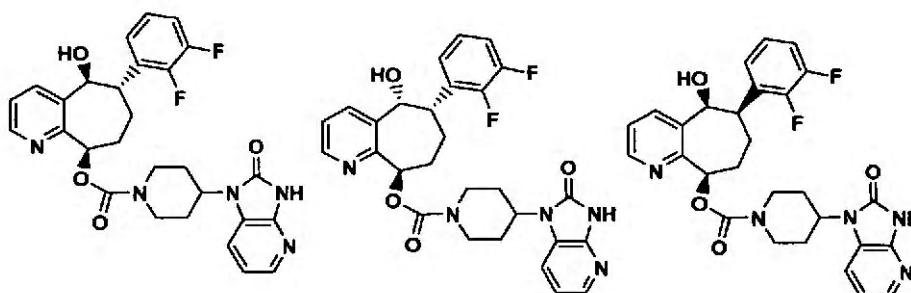
Ejemplo 1: EM(IEP)[M+H⁺] = 550,43; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1 0,77 (s.a., 1 H) 8,72 (a s., 1 H) 8,06 (d, $J = 5,04$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 3H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 6,99 (s.a., 1 H) 6,22 (s.a., 1 H) 4,40 (s.a., 4H) 2,94 (d, $J = 17,88$ Hz, 2 H) 2,66 (t, $J = 14,35$ Hz, 2 H) 2,10 - 2,52 (m, 4H) 1,89 (d, $J = 11,33$ Hz, 2 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -135,79 - - 135,42 (m, 1 F) -138,22 (d, $J = 18,96$ Hz, 1 F).

Ejemplo 3



4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (ejemplo 1, 25,5 mg, 0,046 mmol) en metanol (1 ml) dando una solución incolora. Se añadió borohidruro sódico (3,51 mg, 0,093 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La CLEM indicó conversión completa hasta un compuesto más polar. La mezcla se concentró y se purificó directamente mediante HPLC prep. Se añadió bicarbonato sódico saturado basificando la solución y los volátiles se eliminaron mediante alto vacío. Los sólidos que quedan se lavaron de forma repetida con cloruro de metileno y se filtraron. La solución se concentró hasta un sólido blanco (12,2 mg, 45%). El compuesto era un diastereómero sencillo, pero la estereoquímica relativa no se estableció enérgicamente. EM(IEP)[M+H⁺] = 552,44; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,36 (s.a., 1 H) 8,49 - 8,61 (m, 1 H) 8,05 (d, $J = 5,04$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J = 7,30$ Hz, 1 H) 7,31 - 7,50 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 6,91 - 7,18 (m, 3H) 6,14 (s.a., 1 H) 4,96 (s.a., 1 H) 4,56 (s.a., 1 H) 4,41 (s.a., 2 H) 3,71 - 3,94 (m, 1 H) 2,98 (s.a., 2 H) 2,50 (s.a., 1 H) 2,33 (s.a., 3H) 1,90 (s.a., 5 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -135,86, -138,16.

35 Ejemplo 4, 5, 6

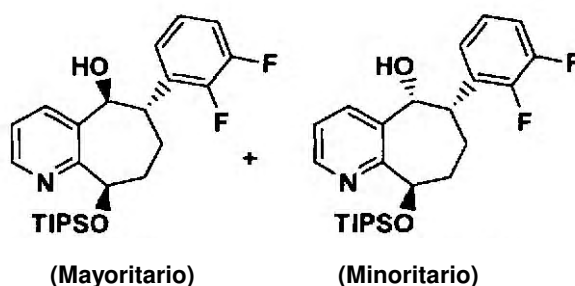


4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 4); 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 5); y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta [b]piridin-9-ilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (44,4 mg, 0,083 mmol) (ejemplo 2) en metanol (1 ml) dando una solución incolora. Se añadió borohidruro sódico (6,30 mg, 0,166 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La CLEM indicó conversión completa a tres componentes (presumiblemente diastereómeros), todos ellos con el PM deseado (M+H = 536). La mezcla se concentró y purificó directamente mediante HPLC-prep (sistema TFA al 0,1%-metanol-agua) dando tres compuestos (orden de elución: Ejemplo 4 > 5 > 6, se recogieron solo las fracciones puras). La concentración directa (solución ácido) en alto vacío dio alguna descomposición (por CLEM y RMN). Se trataron individualmente con bicarbonato sódico y se concentraron hasta sequedad. Los residuos se lavaron repetidamente con cloruro de metileno obteniendo las bases libres individuales. Después se purificaron individualmente mediante FCC hasta metanol al 10%/cloruro de metileno dando los productos del ejemplo 4 (6,7 mg, al 14%), del ejemplo 5 (5,5 mg, al 12%) y del ejemplo 6 (3,0 mg, al 6%) en forma de sólidos blancos. La esteoquímica relativa no se asignó estrictamente. Ejemplo 4: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,21 (s.a., 1 H) 8,52 (d, *J* = 3,53 Hz, 1 H) 7,97 - 8,16 (m, 2 H) 7,47 (s.a., 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 1 H) 6,90 - 7,22 (m, 4H) 5,97 (d, *J* = 10,32 Hz, 1 H) 5,32 (d, *J* = 1 0,4 Hz, 1 H) 4,26 - 4,74 (m, 3H) 2,55 - 3,29 (m, 3H) 2,18 - 2,49 (m, 4H) 2,07 - 2,17 (m, 1 H) 1,59 - 2,02 (m, 4H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,26 - -136,84 (m, 1 F) -142,46 - -142,13 (m, 1 F).

Ejemplo 5: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,04 (s.a., 1 H) 8,60 (dd, *J* = 4,78, 1,26 Hz, 1 H) 8,05 (s.a., 1 H) 7,66 (d, *J* = 6,55 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J* = 7,43, 4,91 Hz, 3H) 7,03 - 7,17 (m, 2 H) 6,91 - 7,03 (m, 1 H) 6,25 (d, *J* = 5,79 Hz, 1 H) 4,80 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 4,18 - 4,66 (m, 3H) 3,38 - 3,58 (m, 2 H) 3,02 (d, *J* = 6,29 Hz, 2 H) 2,68 (d, *J* = 13,60 Hz, 2 H) 2,05 - 2,45 (m, 3H) 1,93 (s.a., 3H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,28 (m, 1 F) 143,94 (m, 1 F).

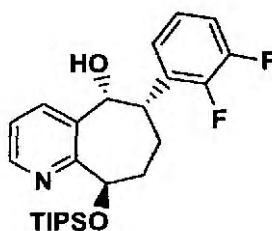
Ejemplo 6: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,47 (s.a., 1 H) 8,50 (dd, *J* = 4,78, 1,26 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J* = 5,16, 1,13 Hz, 1 H) 7,35 - 7,55 (m, 3H) 7,04 - 7,15 (m, 3H) 7,00 (dd, *J* = 7,55, 5,29 Hz, 1 H) 6,58 (s.a., 1 H) 4,85 (s, 1 H) 4,61 (s.a., 3H) 3,36 (s.a., 1 H) 2,55 - 3,15 (m, 3H) 2,35 (s.a., 1 H) 1,83 - 2,04 (m, 3H) 1,57 - 1,80 (m, 4H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,49 (s.a., 1 F) -144,30 (m, 1 F).

Intermedios 2, 3



(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol y (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (510 mg, 1,144 mmol) (principalmente isómero trans) en metanol (5 ml) dando una solución incolora. Se añadió borohidruro sódico (87 mg, 2,289 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CLEM indicó conversión completa. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite amarillo claro (492 mg, al 96%).

Intermedio 4

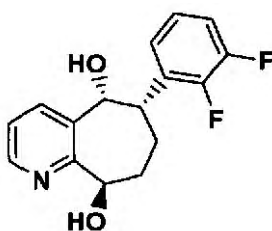


(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-5,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (9*R*)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(trisisopropilsililo)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-5-ol (mezcla de intermedios 2 y 3, 224,3 mg, 0,501 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) dando una solución incolora. Se añadió TBAF (0,752 ml, 0,752 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CLEM indicó conversión completa del componente principal, mientras que el secundario no cambió. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se concentró con sulfato sódico hasta un aceite de color canela. La FCC hasta acetato de etilo al 50%/hexano dio el producto intermedio 2 sin modificar (38 mg, al 17%) en forma de un sólido cristalino blanco y el producto intermedio 4 (95 mg, al 65%) en forma de un aceite incoloro (solidificado en reposo). El intermedio 4 se cristalizó adicionalmente y se obtuvieron cristales sencillos. Su estereoquímica relativa se demostró mediante estudios de rayos X.

Intermedio 3: EM(IEP)[M+H⁺] = 448,43; RMN de ¹H(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,34 - 8,48 (m, 1 H) 7,62 (d, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 7,81, 4,78 Hz, 1 H) 6,89 - 7,05 (m, 1 H) 6,67 - 6,82 (m, 1 H) 6,24 (s.a., 1 H) 5,81 (s.a., 1 H) 5,38 (d, *J* = 4,78 Hz, 1 H) 3,93 (s.a., 1 H) 2,59 (s.a., 1 H) 2,31 (d, *J* = 4,53 Hz, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, *J* = 14,20, 7,07, 7,07, 3,65 Hz, 1 H) 1,85 - 2,01 (m, 1 H) 1,10 - 1,23 (m, 3H) 1,02 - 1,08 (m, 9 H) 0,93 - 1,00 (m, 9 H).

Intermedio 4: EM(IEP)[M+H⁺] = 292,26; RMN de ¹H(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,45 (dd, *J* = 4,78, 1,26 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 6,97 - 7,18 (m, 3H) 5,77 - 6,44 (m, 1 H) 5,08 (d, *J* = 10,07 Hz, 1 H) 4,70 - 4,84 (m, 1 H) 2,93 - 3,08 (m, 1 H) 2,55 (s.a., 1 H) 2,17 - 2,38 (m, 2 H) 2,04 - 2,13 (m, 1 H) 1,39 - 1,58 (m, 1 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,35 - -136,88 (m, 1 F) -142,50 - -142,13 (m, 1 F); RMN de ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO *d*) δ ppm 157,58 (s, 1 C) 150,05 - 152,35 (dd, *J* = 1 2,5 y 199 Hz, 1 C) 147,63 - 149,87 (dd, *J* = 1 3,0 y 197 Hz, 1 C) 145,43 (s, 1 C) 136,62 (s, 1 C) 133,15 (s, 1 C) 132,69 (d, *J* = 11,56 Hz, 1 C) 124,36 - 124,79 (m, 1 C) 123,71 (s.a., 1 C) 122,74 (s, 1 C) 115,75 (d, *J* = 16,96 Hz, 1 C) 7 1,37 (s, 1 C) 7 1,12 (s, 1 C) 46,21 (s.a., 1 C) 35,70 (s, 1 C) 32,83 (s, 1 C).

Intermedio 5

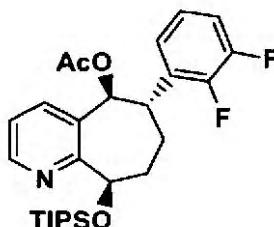


((5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-5,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(trisisopropilsililo)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-5-ol (91 mg, 0,203 mmol) (intermedio 3) en tetrahidrofurano (2 ml) dando una solución incolora. Se añadió TBAF (0,407 ml, 0,407 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche durante 16 horas. La CLEM mostró conversión completa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron hasta un aceite de color canela. La FCC hasta acetato de etilo al 50%/hexano dio el producto deseado (55,5 mg, al 94%) en forma de un sólido cristalino blanco. El intermedio 5 se cristalizó adicionalmente y se obtuvieron cristales sencillos. Su estereoquímica relativa se demostró mediante estudios de rayos X.

EM(IEP)[M+H⁺] = 292,26; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,37 (dd, *J* = 5,04, 1,51 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J* = 7,55, 1,51 Hz, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 1 H) 7,19 (dd, *J* = 7,30, 5,04 Hz, 1 H) 7,00 - 7,15 (m, 2 H) 5,96 (s.a., 1 H) 5,23 (dd, *J* = 11,58, 2,27 Hz, 1 H) 4,78 (s, 1 H) 3,22 - 3,32 (m, 1 H) 3,10 (s.a., 1 H) 2,74 - 2,89 (m, 1 H) 2,29 (dddd, *J* = 13,60, 5,16, 2,77, 2,64 Hz, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 1 H) 1,47 - 1,67 (m, 1 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,73 - -138,11 (m, 1 F) -144,45 - -144,03 (m, 1 F); RMN de ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 16

0,75 (s, 1 C) 149,14 - 151,82 (dd, J = 1 4,0 y 246 Hz, 1 C) 146,49 - 149,15 (dd, J = 1 2,0 y 244 Hz, 1 C) 146,14 (s, 1 C) 136,75 (s, 1 C) 135,45 (s, 1 C) 134,93 (d, J = 10,79 Hz, 1 C) 123,79 - 124,30 (m, 1 C) 123,38 (s, 1 C) 122,20 (s, 1 C) 115,24 (d, J = 16,96 Hz, 1 C) 7 7,94 (s, 1 C) 7 0,62 (s, 1 C) 40,42 (s, 1 C) 36,62 (s, 1 C) 26,81 (s, 1 C).

Intermedio 6

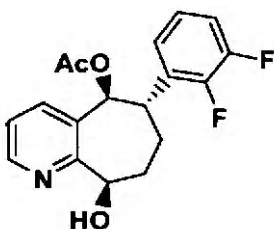


5

Acetato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (1,004 g, 2,243 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) dando una solución incolora. Se añadieron anhídrido acético (0,423 ml, 4,49 mmol) y trietilamina (0,938 ml, 6,73 mmol), seguidos por DMAP (0,055 g, 0,449 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. 2 horas: la CLEM mostró conversión completa. Se inactivó con solución de bicarbonato sódico y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite incoloro (al 100%), que se pasó directamente a la siguiente reacción sin purificación ni caracterizaciones adicionales. EM(IEP)[M+H]⁺ = 490,26.

10

Intermedio 7



15

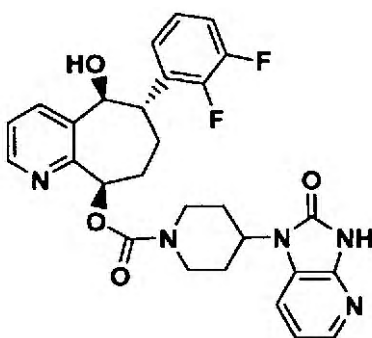
Acetato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió acetato de (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (1098 mg, 2,243 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) en tetrahidrofurano (20 ml) dando una solución incolora. Se añadió TBAF (2,69 ml, 2,69 mmol) y la solución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (8:30 am). La CLEM indicó conversión completa. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró dando un aceite incoloro. La purificación mediante FCC hasta 70% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (648 mg, al 87% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

20

EM(IEP)[M+H]⁺ = 334,21; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,47 (dd, J = 4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,30 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J = 7,81, 5,04 Hz, 1 H) 6,94 - 7,10 (m, 3H) 6,20 (d, J = 10,32 Hz, 1 H) 5,95 (s.a., 1 H) 4,95 (dd, J = 11,21, 1,64 Hz, 1 H) 3,16 - 3,31 (m, 1 H) 2,27 - 2,41 (m, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 1 H) 1,80 (s, 3H) 1,48 - 1,63 (m, 1 H); RMN de ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 168,96 (s, 1 C) 157,96 (s, 1 C) 149,66 - 151,75 (d, J = 1 2,6 y 199 Hz, 1 C) 147,21 - 149,29 (d, J = 13 y 198 Hz, 1 C) 146,00 (s, 2 C) 133,43 (s, 1 C) 132,23 (d, J = 11,56 0 Hz, 1 C) 131,99 (s, 2 C) 123,90 - 124,24 (m, 2 C) 122,89 (s.a., 1 C) 122,66 (s, 2 C) 115,36 (d, J = 16,95 Hz, 2 C) 72,77 (s, 2 C) 71,14 (s, 3C) 42,12 (s.a., 1 C) 35,66 (s, 2 C) 32,68 (s, 2 C) 2 0,28 (s, 2 C); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm - 138,20 - -137,93 (m, 1 F) -143,38 - -143,16 (m, 1 F).

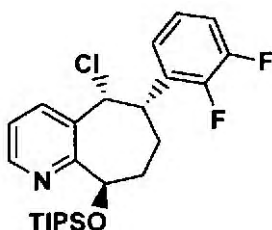
30

Ejemplo 4



4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 4). En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se suspendió acetato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (96,7 mg, 0,290 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (167 mg, 0,435 mmol) en dimetilformamida (3 ml) en nitrógeno. Después de enfriar hasta -15 °C (baño de hielo-metanol), se añadió, gota a gota, NaHMDS (0,870 ml, 0,870 mmol). La solución de lectura oscura resultante se agitó en nitrógeno a -15 °C ~ 0 °C durante 1 hora. La CLEM mostró el producto deseado y el posible producto hidrolizado. Después de otra hora a temperatura ambiente no se pudo alcanzar la hidrólisis completa. La reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ y se eliminaron los volátiles. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron dando un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta metanol al 10%/cloruro de metileno dio el producto protegido con acetato (2^o pico, 51 mg, al 30%, no puro) así como el producto final alcohol (3^{er} pico, 20 mg, al 13%). En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (5S,6S,9R)-5-acetoxi-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (51 mg, 0,088 mmol) (el producto protegido con acetato a partir de lo anterior) en metanol (1 ml) dando una solución incolora. Se añadió carbonato potásico (122 mg, 0,883 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CLEM indicó conversión completa. Se eliminó el metanol. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron (no hay producto en la fase acuosa por CLEM). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un sólido blanco. La purificación mediante FCC hasta metanol al 10%/CH₂Cl₂ dio el producto deseado (28 mg, al 56%) en forma de un sólido amarillo claro. Se obtuvieron las RMN de ¹H y de ¹⁹F y coincidieron con las del ejemplo 4 anterior.

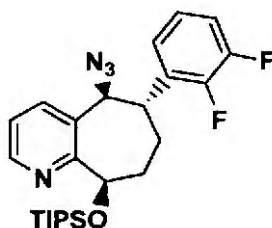
Intermedio 8



(5R,6S,9R)-5-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina. En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno se suspendió NCS (0,751 g, 5,62 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió trifetilfosfina (1,475 g, 5,62 mmol). Después de agitar en nitrógeno durante 5 minutos, se añadió en una porción a la suspensión gris (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (1,007 g, 2,250 mmol). La suspensión rojiza resultante se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos se disolvieron gradualmente dando una solución de color canela. Tras 5 horas, la CLEM indicó conversión completa. Se eliminó el tetrahidrofurano y el aceite rojo que queda se purificó directamente mediante ISCO (columna de sílice de 240 g) hasta acetato de etilo al 60%/hexanos. El acetato de etilo puro eluyó el componente no polar y el producto se eluyó metanol al 10% (con NH₄OH 2,0M) en cloruro de metileno. Las fracciones del producto se combinaron y repurificaron mediante FCC hasta acetato de etilo al 50%/hexano dando el producto deseado en forma de un aceite incoloro (869 mg, al 83%).

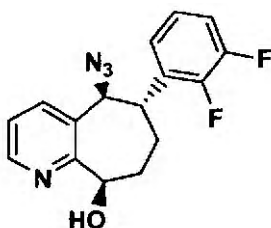
EM(IEP)[M+H]⁺ = 466,22; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,55 (d, *J* = 3,53 Hz, 1 H) 7,63 (s.a., 1 H) 7,20 (dd, *J* = 7,68, 4,91 Hz, 1 H) 7,01 - 7,15 (m, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 1 H) 6,66 - 6,90 (m, 1 H) 5,55 - 5,85 (m, 1 H) 5,40 - 5,56 (m, 1 H) 3,96 - 4,33 (m, 1 H) 2,33 (s.a., 3H) 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 1,14 - 1,23 (m, 3H) 1,04 - 1,14 (m, 9 H) 1,01 (d, *J* = 7,30 Hz, 9 H).

Intermedio 9



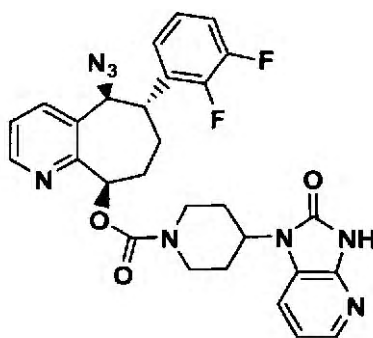
5 (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (5*R*,6*S*,9*R*)-5-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (566 mg, 1,214 mmol) en DMF (5 ml) dando una solución incolora. Se añadió azida sódica (474 mg, 7,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2,5 horas. La CLEM indicó únicamente reacción parcial. La mezcla se calentó hasta a 50 °C durante la noche. Tras 15 horas, la CLEM indicó conversión completa con algo de eliminación de producto. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite incoloro. El producto en bruto se pasó a la reacción siguiente sin purificación y caracterizaciones adicionales. La purificación a menor escala dio una muestra analítica: EM(IEP)[M+H⁺] = 473,27; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,52 - 8,63 (m, 1 H) 7,75 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 1 H) 6,95 - 7,17 (m, 2 H) 6,89 (s.a., 1 H) 5,28 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 4,90 (d, *J* = 9,07 Hz, 1 H) 3,79 (t, *J* = 9,44 Hz, 1 H) 1,86 - 2,23 (m, 4H) 1,16 - 1,30 (m, 3H) 0,98 - 1,15 (m, 18 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,68 - -137,36 (m, 1 F) - 141,78 - -141,54 (m, 1 F).

Intermedio 10



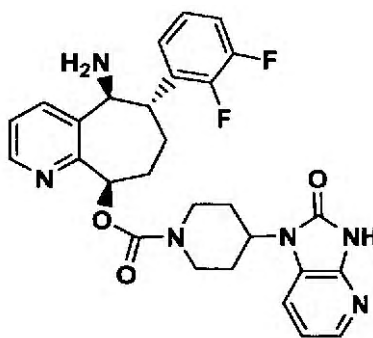
20 (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (0,732 g, 1,549 mmol) (en bruto) en tetrahidrofurano (8 ml) dando una solución incolora. Se añadió TBAF (1,859 ml, 1,859 mmol) y la solución amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La CLEM indicó conversión completa. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta dar un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta acetato de etilo al 60%/hexano dio el producto deseado (peso bruto 480 mg) en forma de un aceite incoloro. La purificación a menor escala dio la muestra analítica: EM(IEP)[M+H⁺] = 317,22; RMN de ¹H(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,51 (dd, *J* = 4,91, 1,38 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J* = 7,81, 5,04 Hz, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 2 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 5,91 (s.a., 1 H) 5,03 (d, *J* = 10,32 Hz, 1 H) 4,92 (dd, *J* = 11,21, 2,39 Hz, 1 H) 2,84 - 3,02 (m, 1 H) 2,37 - 2,49 (m, 1 H) 2,25 - 2,36 (m, 1 H) 2,07 - 2,17 (m, *J* = 14,38, 4,94, 3,05, 3,05 Hz, 1 H) 1,40 - 1,64 (m, 1 H); RMN de ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 158,48 (s, 1 C) 152,19 - 149,87 (dd, *J* = 13,10 y 221Hz, 1 C) 149,72 - 147,42 (dd, *J* = 13,87 y 219 Hz, 1 C) 146,16 (s, 3C) 133,67 (s, 2 C) 133,23 (s, 1 C) 132,66 (d, *J* = 10,79 Hz, 1 C) 124,43 (dd, *J* = 6,94, 3,85 Hz, 2 C) 123,84 (s.a., 1 C) 122,89 (s, 2 C) 115,98 (d, *J* = 17,73 Hz, 2 C) 7 0,94 (s, 3C) 6 5,67 (s, 1 C) 45,43 (s.a., 1 C) 35,71 (s, 3C) 33,45 (s, 2 C); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,55 - -137,20 (m, 1 F) -142,28 - -141,89 (m, 1 F).

35 Ejemplo 7



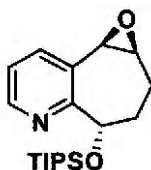
5 (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (0,490 g, 1,549 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,713 g, 1.859 mmol) en DMF (8 ml) dando una suspensión de color amarillo claro en nitrógeno. Después de enfriar hasta -15 °C (baño de hielo-metanol), se añadió, gota a gota, NaHMDS (4,18 ml, 4,18 mmol). La solución de color canela resultante se agitó en nitrógeno a -10 °C ~ 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La CLEM mostró conversión completa. La reacción se inactivó con solución de carbonato sódico. 10 La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron dando un aceite de color canela. La purificación mediante FCC hasta metanol al 8%/CH₂Cl₂ proporcionó el producto deseado (pico principal, 632 mg, al 73% para 3 etapas) en forma de una espuma amarillo claro. EM(IEP)[M+H⁺] = 561,27; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,50 (s.a., 1 H) 8,58 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J* = 5,04 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H) 7,33 (s.a., 2 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 6,92 - 7,06 (m, 2 H) 6,10 (d, *J* = 9,32 Hz, 1 H) 5,23 (d, *J* = 10,07 Hz, 1 H) 4,26 - 4,84 (m, 3H) 2,46 - 3,34 (m, 4H) 2,20 - 2,43 (m, 3H) 2,01 - 2,13 (m, 1 H) 1,94 (d, *J* = 12,34 Hz, 3H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,30 - -137,01 (m, 1 F) -142,32 - -142,03 (m, 1 F).

Ejemplo 8



20 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (620 mg, 1,106 mmol) (ejemplo 7) en tetrahidrofurano (5 ml) dando una solución incolora. Se añadió trimetilfosfina (3,32 ml, 3,32 mmol, 1,0 M en tolueno). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la CLEM no mostró ningún material inicial. Se añadió H₂O (0,080 ml, 4,42 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 3 horas. La CLEM mostró conversión completa en el producto deseado. Los componentes volátiles se eliminaron y el residuo se purificó directamente mediante FCC hasta metanol al 10% en cloruro de metileno dando el producto (510 mg, al 85%) en forma de un sólido blanco. EM(IEP)[M+H⁺] = 535,23; 25 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,39 (s.a., 1 H) 8,52 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J* = 5,04 Hz, 2 H) 7,46 (s.a., 1 H) 7,26 - 7,38 (m, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 3H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 6,06 - 6,23 (m, 1 H) 4,31 - 4,78 (m, 4H) 4,05 (spt, *J* = 6,13 Hz, 1 H) 2,57 - 3,25 (m, 3H) 2,17 - 2,38 (m, 3H) 1,42 - 2,04 (m, 6 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -136,90 (s.a., 1 F) -142,48 - -142,21 (m, 1 F).

Intermedio 11

**Epóxido.**

- 5 1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno se disolvió (5S)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (3,16 g, 17,83 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) dando una solución de color canela. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadieron, mediante jeringuilla, TIPS-OTf (4,84 ml, 17,83 mmol) y Et₃N (4,97 ml, 35,7 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La CLEM indicó conversión completa. Los volátiles se eliminaron y el residuo se repartió entre solución de agua NaHCO₃ y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite de color canela. El producto en bruto se usó directamente en la reacción siguiente. EM(IEP)[M+H⁺] = 334,28.
- 10 2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió (S)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (5,95 g, 17,83 mmol) (en bruto) en metanol (50 ml) dando una solución de color canela. Se añadió NaBH₄ (0,675 g, 17,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CLEM indicó conversión completa. El metanol se eliminó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró dando un aceite de color canela, que se pasó a la siguiente reacción sin purificación ni caracterizaciones adicionales. EM(IEP)[M+H⁺] = 336,28 (CLEM mostró dos diastereómeros).
- 15 3. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se suspendió (9S)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (5,98 g, 17,83 mmol) e hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna (6,37 g, 26,7 mmol) en benceno (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite precalentado a 85 °C) con agitación en nitrógeno durante 5 horas. La CLEM mostró conversión completa. Los volátiles se eliminaron y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró dando un aceite de color canela (6,3 g), que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación ni caracterización adicionales. EM(IEP)[M+H⁺] = 318,32.
- 20 4. En un matraz de fondo redondo de 2 litros se añadió hipoclorito sódico (658 ml, 574 mmol) Se añadió fosfato sódico dibásico (3,04 g, 21,40 mmol). Después de enfriar hasta 0 °C, (S,Z)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina (5,66 g, 17,83 mmol) (en bruto) y cloruro de 6,6'-(1E,1'E)-(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diilbis(azan-1-il-1-iliden)bis(metan-1-il-1-iliden)bis(2,4-di-terc-butilfenolato) de manganeso (III) (1,359 g, 2,140 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (140 ml) se añadieron gota a gota durante 1 hora. La mezcla de reacción oscura se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche durante 20 horas. La CLEM mostró un pico de producto sin EM. La mezcla se diluyó con agua y Et₂O. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et₂O dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con celite, se filtraron y se concentraron dando un aceite oscuro. La purificación mediante FCC hasta acetato de etilo al 50%/hexano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro (2,98 g, al 50% para 4 etapas). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,25 - 8,44 (m, 1 H) 7,81 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 7,13 (td, *J* = 7,05, 3,53 Hz, 1 H) 4,94 - 5,16 (m, 1 H) 3,88 - 4,04 (m, 1 H) 3,25 - 3,48 (m, 1 H) 2,18 - 2,38 (m, 1 H) 1,89 - 2,11 (m, 2 H) 1,11 - 1,29 (m, 1 H) 0,62 - 1,10 (m, 21 H).
- 25 30 35

Intermedio 12

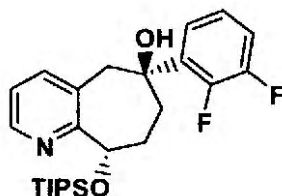
- 40 (6S,9S)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se disolvió el intermedio 11 (2,98 g, 8,93 mmol) en metanol (60 ml) dando una solución amarilla. Se añadió PdC (al 10%, 475 g, 0,447 mmol). La mezcla se agitó en hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 2 horas. La CLEM mostró una conversión muy buena. Después de otra hora, la mezcla se filtró y se lavó con metanol. La solución orgánica combinada se concentró hasta dar un aceite amarillo claro y se secó después durante 3 días hasta un sólido amarillo claro (2,91 g, al 97%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicionales. EM(IEP)[M+H⁺] = 336,35.
- 45

Intermedio 13



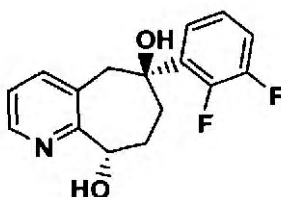
5 (S)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6(7H)-ona. En un matraz de fondo redondo de 250 ml
 10 secado en horno se introdujo cloruro de oxalilo (9,54 ml, 19,08 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) dando una
 solución incolora a -55 °C en nitrógeno. Gota a gota se añadió DMSO (2,71 ml, 38,2 mmol) lentamente durante 2
 minutos. Después de agitar la solución durante 30 minutos adicionales, a través de una cánula se añadió (6S,9S)-9-
 (triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol (2,91 g, 8,67 mmol) (en bruto, obtenido azeótropo
 con benceno seco) disuelto en 8 ml de cloruro de metileno (más 8 ml de aclarado) durante 5 minutos. La mezcla de
 15 reacción se agitó a -50-55 °C durante 40 minutos adicionales. A través de una jeringuilla se añadió trietilamina (6,04
 ml, 43,4 mmol) a -50 °C y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta -20 °C durante 30 minutos. La TLC
 mostró conversión completa. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se
 extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron dando un
 aceite de color canela. La purificación mediante FCC hasta acetato de etilo al 50%/hexano dio el producto deseado
 en forma de un aceite amarillo claro (2,08 g, 72%). EM(IEP)[M+H⁺] = 334,35; RMN de ¹H (400 MHz,
 20 CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,39 (d, *J* = 5,04 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J* = 7,55, 4,78 Hz, 1 H) 5,26
 (dd, *J* = 4,78, 2,27 Hz, 1 H) 4,69 (d, *J* = 14,35 Hz, 1 H) 3,29 (d, *J* = 14,35 Hz, 1 H) 3,02 (ddd, *J* = 12,15, 9,00, 6,04
 Hz, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 2,06 - 2,25 (m, *J* = 8,53, 8,53, 5,98, 2,39 Hz, 1 H) 1,06 - 1,19 (m,
 3H) 1,01 (d, *J* = 7,30 Hz, 9 H) 0,89 - 0,97 (m, 9 H).

Intermedio 14



20 (6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol. En un matraz de
 fondo redondo de 250 ml secado en horno se disolvió 1,2-difluorobenceno (0,680 ml, 6,90 mmol) en
 tetrahidrofurano (12 ml) en nitrógeno. Después de enfriar hasta -65 °C, gota a gota se añadió BuLi (2,208 ml, 5,52
 25 mmol) a través de una jeringuilla. Después de agitar la mezcla entre -65 y -60 °C durante 30 minutos, se enfrió
 hasta -78 °C. A través de una jeringuilla se añadió una solución de (S)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-5H-
 ciclohepta[b]piridin-6(7H)-ona (920,5 mg, 2,76 mmol) (80304-043) en tetrahidrofurano (4 ml más 4 ml de aclarado)
 (se volvió amarilla) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora (color amarillo) y a temperatura ambiente durante
 30 minutos (color rojo). La CLEM indicó buena conversión. La reacción se inactivó mediante solución de NH₄Cl
 saturada. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se
 30 separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró con Na₂SO₄ hasta un aceite de color
 canela. La purificación mediante FCC hasta acetato de etilo al 80%/hexano dio el EM recuperado (197 mg, al 21%)
 en forma de un aceite amarillo así como los productos deseados (977 mg, al 79%) en forma de un aceite incoloro.
 EM(IEP)[M+H⁺] = 448,33; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,26 (d, *J* = 3,53 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J* =
 6,42 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H) 6,99 - 7,13 (m, 3H) 5,16 (s.a., 1 H) 4,63 (d, *J* = 13,85 Hz, 1 H) 3,02 - 3,28
 35 (m, 1 H) 2,71 (d, *J* = 14,10 Hz, 1 H) 2,34 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 2,02 - 2,15 (m, 2 H) 1,75 (d, *J* = 13,85 Hz, 1 H) 1,06 -
 1,19 (m, *J* = 14,67, 7,27, 7,27, 7,05 Hz, 3H) 0,97 - 1,07 (m, 9 H) 0,84 - 0,97 (m, 9 H).

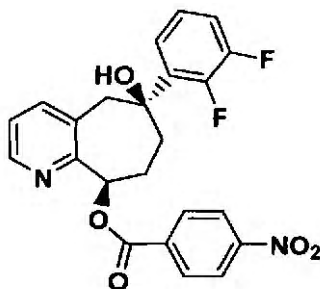
Intermedio 15



(6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol. En un matraz de fondo redondo de

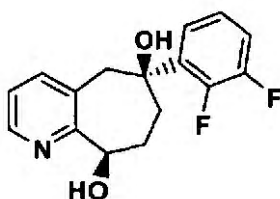
250 ml se disolvió (6R,9R)-6-(2,3- difluorofenil)-9-(triisopropilsililo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol (977 mg, 2,183 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) dando una solución incolora. Se añadió TBAF (4,80 ml, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche durante 16 horas. La CLEM indicó buena conversión con algo de EM. Se añadieron otros 0,2 equiv. de TBAF y la reacción continuó a 50 °C durante 2 horas. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron hasta dar un aceite de color canela. La purificación mediante FCC hasta metanol al 10%/cloruro de metileno dio el producto deseado en forma de un sólido blanco (458 mg, al 72 %). EM(IEP)[M+H+] = 292,21; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,05 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,06 - 7,21 (m, 1 H) 6,81 - 7,05 (m, 3H) 5,63 (s.a., 1 H) 4,82 - 4,97 (m, 1 H) 3,68 - 4,11 (m, 2 H) 3,00 (d, *J* = 14,35 Hz, 1 H) 2,77 (t, *J* = 10,58 Hz, 1 H) 2,13 (t, *J* = 11,21 Hz, 1 H) 1,87 - 2,03 (m, 1 H) 1,69 - 1,86 (m, 1 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,37 (s.a., 1 F) - 137,99 (d, *J* = 15,52 Hz, 1 F).

Intermedio 16



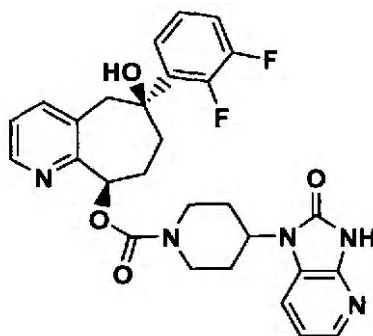
15 *4-nitrobenzoato de (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.* En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió (6S,9S)-6-(2,3- difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol (458 mg, 1,572 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) en tetrahidrofurano (8 ml) dando una solución de color naranja claro. Se añadieron ácido 4-nitrobenzoico (394 mg, 2,358 mmol) y trifetilfosfina (619 mg, 2,358 mmol) en nitrógeno. Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,464 ml, 2,358 mmol). La mezcla se dejó agitar durante la noche. Después de 15 horas, la CLEM mostró conversión completa, pero el producto deseado fue un componente secundario. Se concentró hasta dar un aceite amarillo claro y se purificó directamente mediante FCC (acetato de etilo al 5%/hexanos hasta el 100%) proporcionando el producto deseado (125 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. EM(IEP)[M+H+] = 441,20.

Intermedio 17



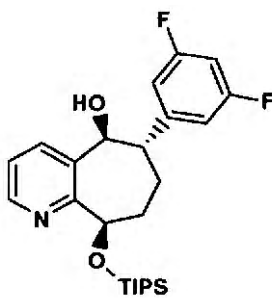
25 (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió 4-nitrobenzoato de (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (125 mg, 0,284 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) dando una solución incolora. Se añadió LiOH (0,568 ml, 0,568 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CLEM indicó conversión completa. Se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta dar un sólido blanco. La purificación mediante FCC hasta metanol al 6%/cloruro de metileno proporcionó el producto deseado en forma de un sólido cristalino blanco (71 mg, al 86%). Se recogieron unos pocos cristales y se obtuvo la estructura en rayos X confirmando la estereoquímica cis-diol. EM(IEP)[M+H+] = 292,21; RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,44 (d, *J* = 4,58 Hz, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 2 H) 7,19 (dd, *J* = 7,48, 5,04 Hz, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 2 H) 5,99 (s.a., 1 H) 4,90 (dd, *J* = 11,29, 2,14 Hz, 1 H) 3,80 - 3,91 (m, 1 H) 2,92 (dd, *J* = 14,65, 2,14 Hz, 1 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 2,37 (s.a., 1 H) 2,11 (ddd, *J* = 14,19, 5,95, 3,97 Hz, 1 H) 1,96 - 2,06 (m, 1 H) 1,74 - 1,91 (m, 1 H); RMN de ¹⁹F (470 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,91 - -138,74 (m, 1 F) -139,22 - -139,06 (m, 1 F); RMN de ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 160,64 (s, 1 C) 152,00 - 150,10 (dd, *J* = 21,42 y 254,52 Hz, 1 C) 148,75 - 146,71 (dd, *J* = 11,52 y 244,44 Hz, 1 C) 145,55 (s, 3C) 139,91 (s, 3 C) 138,44 (d, *J* = 8,64 Hz, 1 C) 129,37 (s, 1 C) 123,89 - 124,57 (m, 2 C) 122,48 (s, 3 C) 120,84 (s, 1 C) 116,22 (d, *J* = 17,28 Hz, 2 C) 71,79 (m, 3 C) 71,70 (m, 4 C) 44,30 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 C) 39,65 (s, 1 C) 31,29 (s, 2 C).

Ejemplo 9



4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se disolvió (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol (71 mg, 0,244 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (121 mg, 0,317 mmol) en DMF (2 ml) dando una suspensión de color amarillo claro en nitrógeno. Gota a gota se añadió NaHMDS (0,926 ml, 0,926 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La CLEM mostró conversión completa. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (la CLEM mostró que no quedaba producto en la fase acuosa). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta dar un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta metanol al 10%/cloruro de metileno proporcionó el producto deseado (131 mg, al 100%) en forma de polvo blanco. CLEM y HPLC mostraron una pureza > 99%. EM(IEP)[M+H+] = 536,26; RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,31 (s.a., 1 H) 8,35 - 8,50 (m, 1 H) 7,97 - 8,11 (m, 1 H) 7,31 - 7,60 (m, 3H) 7,02 - 7,18 (m, 3H) 6,98 (dd, *J* = 7,48, 5,34 Hz, 1 H) 6,03 (d, *J* = 10,68 Hz, 1 H) 4,60 (s.a., 2 H) 4,40 (s.a., 1 H) 3,97 (d, *J* = 14,34 Hz, 1 H) 2,80 - 3,20 (m, 4H) 2,67 (t, *J* = 11,75 Hz, 2 H) 2,17 - 2,40 (m, 2 H) 2,08 (t, *J* = 12,67 Hz, 2 H) 1,89 (d, *J* = 11,29 Hz, 2 H); RMN de ¹⁹F (470 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,72 (d, *J* = 15,15 Hz, 2 F).

20 Intermedio 18



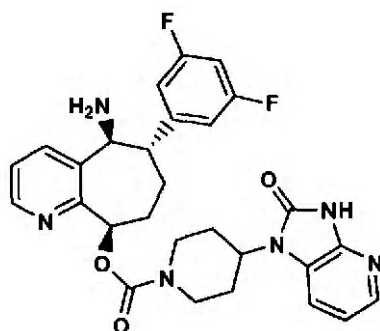
(5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol.

1. Una mezcla de 2-metilpropan-2-oleato de sodio (0,827 g, 8,61 mmol), diacetoxipaladio (0,057 g, 0,255 mmol), diciclohexil(2'-metilbifenil-2-il)fosfina (0,093 g, 0,255 mmol), (R)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (2,1264 g, 6,38 mmol) y 1-bromo-3,5- difluorobenceno (0,881 ml, 7,65 mmol) se calentó a 80 °C en tolueno (24 ml, se desgasificó antes de usar) durante 18 horas en nitrógeno. El disolvente se eliminó en su mayoría mediante vacío y la reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua tres veces antes de secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar. La columna ultrarrápida con acetato de etilo en hexano (del 0 al 35% al 50%) dio el producto de arilación deseado (rendimiento del 51%). HPLC tr= 3,55 min, EM(IEP)[M+H+]= 446,26; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,64 (dd, *J* = 4,91, 1,64 Hz, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 6,65 - 6,75 (m, 3H) 5,29 - 5,35 (m, 1 H) 4,40 - 4,46 (m, 1 H) 2,30 - 2,37 (m, 2 H) 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 1,02 - 1,11 (m, 3H) 0,95 - 1,02 (m, 9 H) 0,93 (d, *J* = 7,30 Hz, 9 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -10 9,94 - -10 9,73 (s) , 111,37 (s).

2. A una solución de éter de ciclopentilmetilo (15 ml) de (6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (1,4496 g, 3,25 mmol) se añadió borohidruro de litio (0,283 g, 1 3,01 mmol) a 0 °C en nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo metanol y se continuó agitando durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó en su mayoría al

vacío y el producto en bruto se suspendió en acetato de etilo, que se lavó con agua tres veces. La columna ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos del 0 al 10% dio el producto deseado (al 56%). HPLC $t_r = 3,05$ min, EM(IEP)[M+H+]=448,26; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,44 (dd, $J = 4,91, 1,64$ Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J = 7,55, 1,51$ Hz, 1 H) 7,15 (dd, $J = 7,55, 5,04$ Hz, 1 H) 6,50 - 6,61 (m, 1 H) 6,41 (dd, $J = 8,94, 1,89$ Hz, 2 H) 5,69 - 5,83 (m, 1 H) 5,21 - 5,30 (m, 1 H) 4,62 - 4,80 (m, 1 H) 3,46 - 3,64 (m, 1 H) 2,84 - 3,09 (m, 1 H) 2,06 - 2,24 (m, 2 H) 1,79 - 1,97 (m, 1 H) 1,12 - 1,34 (m, 3H) 1,04 - 1,10 (m, 9 H) 1,01 (d, $J = 7,30$ Hz, 9 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -109,90 (t, $J = 8,62$ Hz, 2 F).

Ejemplo 10



10 *4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(3,5-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.*

1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se suspendió NCS (324 mg; 2,423 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió trifenilfosfina (636 mg, 2,423 mmol) en una porción. Después de agitar en nitrógeno durante 5 minutos, se añadió (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triiisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (493 mg, 1,101 mmol) disuelto en 1 ml de tetrahidrofurano (1 ml de aclarado) a través de una cánula a la suspensión gris. La suspensión grisácea resultante se agitó a ta. No se produjeron muchos cambios con la suspensión. Tras 5 horas, la CLEM indicó un poco de conversión. La reacción continuó a 40 °C durante la noche durante 16 h. La CLEM mostró conversión completa (más desordenada con probable eliminación del producto en comparación con el intermedio 8). La reacción se inactivó con solución de NaHCO_3 y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta obtener un aceite oscuro. La purificación mediante FCC hasta acetato de etilo al 20%/hexano proporcionó el producto deseado (386 mg, al 75%, contaminado con un pico que se mueve de forma cercana) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa. El pico principal ($t_r = 3,39$ min) es el producto de eliminación (EM(IEP)[M+H+]=430,30), mientras que el pico secundario ($t_r = 3,29$ min) es el cloruro (EM IEP)[M+H+]=466,22).

2. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió (5R,6S,9R)-5-cloro-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triiisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (386 mg, 0,828 mmol) en dimetilformamida (4 ml) dando una solución incolora. Se añadió azida sódica (323 mg, 4,97 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante 20 horas. La TLC (4/1 de hexano/acetato de etilo) mostró dos picos cercanos (el componente principal menos polar es el producto de eliminación del EM y el componente secundario más polar es el producto azida). Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta dar un aceite incoloro. La purificación mediante FCC hasta 20% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (2º pico menor) (70 mg, al 18%, al 13% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. EM(IEP)[M+H+]= 473,27; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,59 (dd, $J = 4,91, 1,64$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 6,64 - 6,82 (m, 3H) 5,27 (t, $J = 4,41$ Hz, 1 H) 4,71 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 1 H) 2,10 (d, $J = 4,53$ Hz, 3H) 1,72 - 1,87 (m, 1 H) 1,14 - 1,27 (m, 3H) 0,99 - 1,12 (m, 18 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -109,44 - -109,27 (m, 2 F).

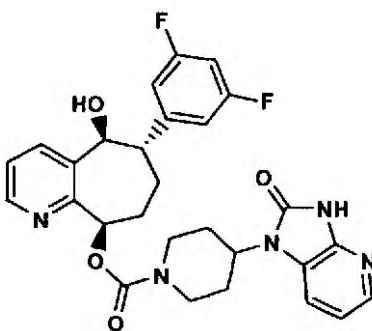
3. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (5R,6S,9R)-5-azido-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triiisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (70 mg, 0,148 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) dando una solución incolora. Se añadió TBAF (0,178 ml, 0,178 mmol) y la solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CLEM indicó conversión completa. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta dar un aceite incoloro. La purificación mediante FCC hasta acetato de etilo al 60%/hexano dio el producto deseado (46,2 mg, al 99%) en forma de un aceite incoloro. EM(IEP)[M+H+]= 317,22; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,52 (d, $J = 3,78$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,36 (dd, $J = 7,81, 4,78$ Hz, 1 H) 6,69 - 6,88 (m, 3H) 5,45 - 6,32 (m, 1 H) 4,91 (dd, $J = 10,95, 2,39$ Hz, 1 H) 4,84 (d, $J = 10,32$ Hz, 1 H) 2,66 (td, $J = 10,70, 3,53$ Hz, 1 H) 2,07 - 2,38 (m, 3H) 1,41 - 1,59 (m, 1 H); RMN de ^{19}F (376

MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -109,08 (t, $J = 8,62$ Hz, 2 F); RMN de ^{13}C (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 16 3,16 (dd, $J = 24$ 8,93, 1 3,10 Hz, 1 C) 158,31 (s, 1 C) 146,84 (t, $J = 8,48$ Hz, 1 C) 146,24 (s, 2 C) 133,88 (s, 2 C) 132,76 (s, 1 C) 122,92 (s, 2 C) 110,30 - 111,00 (m, 2 C) 102,68 (t, $J = 25,43$ Hz, 2 C) 70,96 (s, 2 C) 66,28 (s, 2 C) 50,08 (s, 1 C) 35,24 (s, 2 C) 34,74 (s, 2 C).

5 4. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (5S,6S,9R)-5-azido-6-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (46 mg, 0,145 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (6,9 mg, 0,175 mmol) en dimetilformamida (1 ml) dando una suspensión de color amarillo claro en nitrógeno. Después de enfriar hasta -15 °C (baño de hielo-Metanol), se añadió, gota a gota, NaHMDS (0,393 ml, 0,393 mmol). La solución de color canela resultante se agitó en nitrógeno a -10 °C ~ 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La CLEM indicó buena conversión. La reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron hasta un aceite de color canela. La purificación mediante FCC hasta metanol al 8%/cloruro de metileno dio el producto deseado (62 mg, 76%) en forma de un sólido blanco. EM(IEP)[M+H] $^+$ = 561,20; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,07 (s.a., 1 H) 8,59 (d, $J = 3,78$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J = 4,28$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J = 6,55$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,54 (m, 2 H) 7,01 (dd, $J = 7,55, 5,29$ Hz, 1 H) 6,65 - 6,92 (m, 3H) 6,12 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 5,11 (d, $J = 9,57$ Hz, 1 H) 4,28 - 4,85 (m, 3H) 2,51 - 3,34 (m, 4H) 2,22 - 2,43 (m, 2 H) 2,02 - 2,24 (m, 2 H) 1,77 - 2,01 (m, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -108,89 (t, $J = 9,4$ Hz, 2 F).

20 5. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 5S,6S,9R)-5-azido-6-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (62 mg, 0,111 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) dando una solución incolora. Se añadió trimetilfosfina (0,332 ml, 0,332 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas se añadió agua (7,97 μl , 0,442 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM mostró conversión completa en el producto deseado. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó directamente mediante FCC hasta metanol al 10% en cloruro de metileno proporcionando el producto en forma de un sólido blanco que se secó adicionalmente durante tres días (56 mg, al 90 %). EM(IEP)[M+H] $^+$ = 535,23; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,45 (s.a., 1 H) 8,45 (d, $J = 3,78$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J = 4,53$ Hz, 2 H) 7,16 - 7,48 (m, 2 H) 6,92 (dd, $J = 7,81, 5,29$ Hz, 1 H) 6,82 (d, $J = 6,04$ Hz, 2 H) 6,69 (tt, $J = 8,81, 2,27$ Hz, 1 H) 6,07 (dd, $J = 10,07, 3,27$ Hz, 1 H) 4,22 - 4,77 (m, 4H) 3,01 (s.a., 2 H) 2,58 (d, $J = 2,52$ Hz, 2 H) 2,13 - 2,39 (m, 3H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 1,69 - 1,97 (m, 5 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -108,85 (s.a., 2 F).

Ejemplo 11



35 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.

1. A una solución de cloruro de metileno (10 ml) de (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (0,492 g, 1,099 mmol) en nitrógeno se añadió anhídrido acético (0,207 ml, 2,198 mmol), trietielamina (0,460 ml, 3,30 mmol) y DMAP (0,027 g, 0,220 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con carbonato de sodio (sat.). La fase de cloruro de metileno se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (0,538 g, 100%). HPLC tr= 3,19 min. EM(IEP)[M+H] $^+$ = 490,26; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,56 (dd, $J = 4,78, 1,51$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J = 7,81, 1,26$ Hz, 1 H) 7,23 (dd, $J = 7,81, 4,78$ Hz, 1 H) 6,62 - 6,76 (m, 3H) 6,19 (d, $J = 9,07$ Hz, 1 H) 5,23 - 5,30 (m, 1 H) 3,48 - 3,57 (m, 1 H) 3,15 - 3,18 (m, 1 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 1,92 - 1,98 (m, 1 H) 1,17 - 1,25 (m, 3H) 1,07 - 1,14 (m, 9 H) 1,04 (d, $J = 7,30$ Hz, 9 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -109,71 (t, $J = 8,62$ Hz, 2 F).

2. A la solución en tetrahidrofurano (6 ml) de acetato de (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-

6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (0,538 g, 1,099 mmol) se añadió TBAF (1,319 ml, 1,319 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora. La CLEM mostró conversión completa. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con acetato de etilo en hexano del 0 al 50% dio el producto deseado (0,2786 g, al 75 %). (Rf aproximadamente 0,86 en acetato de etilo al 50% en hexano). HPLC tr= 1,88 min, EM(IEP)[M+H]⁺= 334,21; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,38 - 8,49 (m, 1 H) 7,67 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J* = 7,81, 4,78 Hz, 1 H) 6,60 - 6,78 (m, 3H) 6,17 (d, *J* = 10,58 Hz, 1 H) 5,92 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 4,89 (m, 1 H) 2,80 (m, 1 H) 2,28 - 2,13 (m, 3H) 1,80 (s, 3H) 1,47 (m, 1H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -109,62 (s, 2 F); RMN de ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 168,94 (s, 1 C) 162,82 (dd, *J* = 248,16, 13,10 Hz, 1 C) 157,96 (s, 1 C) 146,98 (t, *J* = 8,86 Hz, 1 C) 146,02 (s, 1 C) 133,16 (s, 1 C) 132,08 (s, 1 C) 122,64 (s, 1 C) 110,44 (d, *J* = 2 5,43 Hz, 1 C) 10 2,14 (t, *J* = 2 4,66 Hz, 1 C) 7 2,81 (s, 1 C) 71,11 (s, 1 C) 49,61 (s, 1 C) 35,39 (s, 1 C) 33,94 (s, 1 C) 20,27 (s, 1 C).

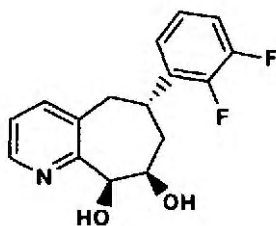
3. A la solución en DMF (4 ml) de acetato de (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (0,2786 g, 0,836 mmol) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,3337 g, 0,870 mmol) se añadió NaHMDS (1,839 ml, 1,839 mmol) a -20 °C en nitrógeno. La solución se agitó a -20 °C durante 3 horas y después se trató con 0,1 equivalentes 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo y 0,15 ml de NaHMDS. La reacción se agitó durante otra hora mientras se calentaba hasta -10 °C. La CLEM mostró el producto deseado así como el alcohol hidrolizado (pérdida de grupo acetilo). La reacción se inactivó con agua, seguido por la adición de acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó tres veces con agua antes de separar, secar (sulfato de sodio), filtrar y concentrar dando el producto en bruto. HPLC tr= 2,58 min, EM(IEP)[M+H]⁺= 578,26. Carbonato potásico (785 mg, 5,68 mmol) se añadió a la solución de metanol (5 ml) de 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-acetoxi-6-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (328 mg, 0,568 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la eliminación del disolvente. El residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se separó y se lavó de nuevo con agua antes de secar (sulfato de sodio), filtrar y concentrar. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno del 0 al 10% dio el producto deseado (135,3 mg, al 42%). HPLC tr= 2,17 min, EM(IEP)[M+H]⁺= 536,26; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,61 (s.a., 1 H) 8,52 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 7,97 - 8,14 (m, 2 H) 7,23 - 7,58 (m, 2 H) 7,02 (dd, *J* = 7,81, 5,29 Hz, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 2 H) 6,75 (tt, *J* = 8,84, 2,23 Hz, 1 H) 5,94 (s.a., 1 H) 5,15 (d, *J* = 9,57 Hz, 1 H) 4,31 - 4,79 (m, 3H) 2,87 - 3,26 (m, 2 H) 2,68 - 2,80 (m, 1 H) 2,03 - 2,55 (m, 5 H) 1,76 - 2,00 (m, 3H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm - 10 8,58 (s.a., 2 F).

Intermedio 19



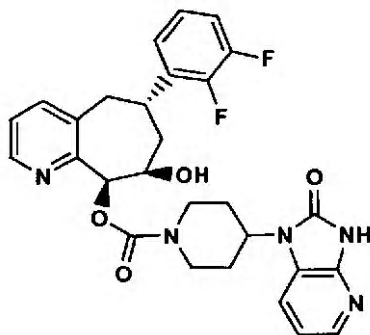
(*R,Z*)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina. En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno se mezclaron (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol(1,93 g, 7,01 mmol) I) e hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna (2,005 g, 8,41 mmol) en benceno (60 ml) dando una suspensión. Se calentó a 85 °C con agitación en nitrógeno durante 1 hora (el color cambió rápidamente a un rojo profundo). La CLEM mostró el PM deseado. La TLC (acetato de etilo/hexanos 1:1) solo mostró que se dejaron indicios de SM y un componente principal más polar. El benceno se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta dar un aceite de color canela. La purificación mediante FCC hasta acetato de etilo al 80%/hexano dio el producto deseado (0,81 g, al 45%) en forma de un aceite amarillo claro. EM(IEP)[M+H]⁺= 258,16; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,45 (dd, *J* = 4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 6,92 - 7,09 (m, 4H) 6,77 (dt, *J* = 12,53, 1,92 Hz, 1 H) 6,20 (dt, *J* = 12,59, 4,53 Hz, 1 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H) 3,22 (dd, *J* = 14,10, 9,57 Hz, 1 H) 2,96 (d, *J* = 14,35 Hz, 1 H) 2,69 (td, *J* = 5,29, 2,01 Hz, 2 H); RMN de ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 154,90 (s, 1 C) 151,94 - 149,34 (dd, *J* = 13,10 y 249,47 Hz, 1 C) 149,43 - 146,86 (dd, *J* = 12,33 y 247,45 Hz, 1 C) 147,31 (s, 2 C) 136,93 (s, 2 C) 135,63 (d, *J* = 11,56 Hz, 1 C) 134,74 (s, 1 C) 133,74 (s, 2 C) 131,83 (s, 2 C) 123,95 - 124,47 (m, 2 C) 122,61 (t, *J* = 3,47 Hz, 2 C) 121,44 (s, 2 C) 115,15 (d, *J* = 16,96 Hz, 2 C) 40,28 (s, 2 C) 38,53 (s, 2 C) 37,70 (s, 1 C); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -138,33 - -137,90 (m, 1 F) -144,07 - -143,71 (m, 1 F).

Intermedio 20



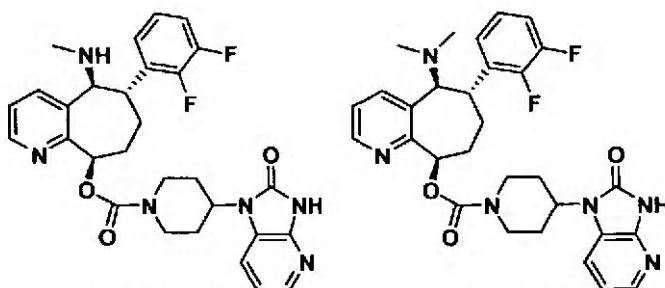
5 *(6S,8R,9S)*-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió (R,Z)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7- dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina (110 mg, 0,428 mmol) y NMO (110 mg, 0,941 mmol) en acetona (2 ml) y agua (0,04 ml) dando una solución de color canela. Se añadió tetraóxido de osmio (0,021 ml, 1,710 μ mol) (solución del 2,5 %p en 2-metil-2-propanol) (el color canela cambió instantáneamente hasta amarillo muy claro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. 1 hora: conversión <5%. Se añadieron 0,021 ml de OsO₄. 22 horas: 1/3 de conversión. Se añadieron otros 0,021 ml de OsO₄. 28 horas (50 horas en total): Todavía queda un poco de EM. Otras 24 horas no ayudaron a la conversión. Se añadió bisulfito sódico (1,2 g) y la agitación continuó durante 30 minutos. La acetona se eliminó y el residuo se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta dar un sólido blancuzco. La FCC (unas pocas gotas de metanol ayudaron a disolver completamente los sólidos en cloruro de metileno) hasta metanol al 10%/cloruro de metileno dio dos productos: uno menos polar, probablemente el producto trans deseado (61 mg, al 49%) y un producto cis más polar (47,1 mg, al 38%) en forma de sólidos blancos. EM(IEP)[M+H]⁺= 258,16; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,46 (d, J = 5,04 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J = 7,55, 1,26 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 7,43, 4,91 Hz, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 3H) 5,04 (s, 1 H) 4,43 (s.a., 1 H) 3,35 (dd, J = 11,33, 3,53 Hz, 1 H) 3,24 (t, J = 12,97 Hz, 1 H) 2,86 (d, J = 14,35 Hz, 1 H) 2,30 - 2,44 (m, 2 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -138,07 - -137,86 (m, 1 F) -142,98 - -142,63 (m, 1 F).

Ejemplo 12



20 *4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,8R,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-8-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo*. En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se disolvió (6S,8R,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8,9-diol (61 mg, 0,209 mmol) (obtenido azeótropo con benceno seco) y 1-(1-(1H-imidazol-1-carbonil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (65,4 mg, 0,209 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) dando una solución incolora en nitrógeno. Después de enfriar hasta 0 °C (baño de hielo), se añadió gota a gota t-butoxido de potasio (0,754 ml, 0,754 mmol) y la suspensión de color canela se calentó hasta la temperatura ambiente con agitación. Después de 2 horas quedó algo de SM. Se añadieron otros 20 mg de 1-(1-(1H-imidazol-1-carbonil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y la mezcla se dejó agitando durante la noche. Después de 18 horas la reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta dar un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta metanol al 10%/cloruro de metileno proporcionó el producto deseado (último pico, 16 mg, 14%) en forma de una espuma amarilla clara. EM(IEP)[M+H]⁺= 536,26; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,27 - 8,59 (m, 1 H) 8,08 (dd, J = 5,29, 1,26 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 1 H) 7,22 (dd, J = 7,30, 5,04 Hz, 1 H) 6,93 - 7,19 (m, 4H) 5,39 - 5,63 (m, 1 H) 5,18 (s.a., 1 H) 4,45 - 4,64 (m, 1 H) 4,37 (s.a., 1 H) 3,10 - 3,40 (m, 3H) 2,92 (d, J = 13,85 Hz, 1 H) 2,11 - 2,88 (m, 5 H) 1,75 - 1,95 (m, 2 H) 1,55 - 1,71 (m, 1 H).

Ejemplo 13, 14



Ejemplo 13

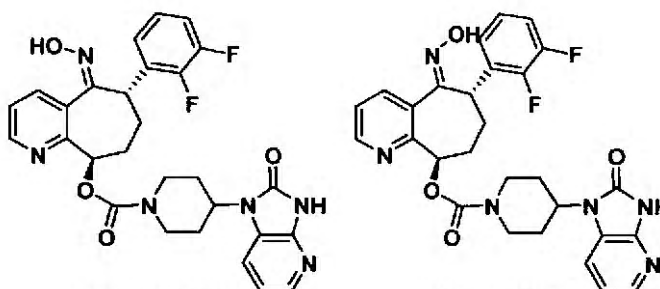
Ejemplo 14

4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 13) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 14). En un matraz de fondo redondo de 5 ml se disolvió (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (35,8 mg, 0,067 mmol) (ejemplo 8) en metanol (0,5 ml) dando una solución incolora. Se añadieron formaldehído (0,025 ml, 0,335 mmol) (solución al 36,5%) y cianoborohidruro sódico (25,3 mg, 0,402 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras 18 horas, la CLEM mostró conversión completa en dos productos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico saturado. Se separó la fase y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron dando un aceite/espuma densa. FCC hasta metano al 10%/cloruro de metileno no dio ninguna separación. El producto se separó mediante HPLC prep (acetato amónico en metanol/agua) dando el ejemplo 13 (14 mg, al 34%) y el ejemplo 14 (25,5 mg, al 66%), ambos en forma de sólidos/espumas incoloras.

Ejemplo 13: EM(IEP)[M+H⁺] = 549,2; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,33 (s.a., 1 H) 8,47 - 8,63 (m, 1 H) 8,09 (d, *J*=4,78 Hz, 2 H) 7,49 (s.a., 2 H) 7,07 - 7,19 (m, 3 H) 7,03 (dd, *J*=7,81, 5,29 Hz, 1 H) 6,23 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 4,38 - 4,77 (m, 3 H) 4,27 (s.a., 1 H) 3,01 (s.a., 3 H) 2,55 - 2,84 (m, 1 H) 2,20 - 2,45 (m, 6 H) 1,74 - 2,01 (m, 5 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,02 - -136,44 (m, 1 F) -142,71 - -141,48 (m, 1 F),

Ejemplo 14: EM(IEP)[M+H⁺] = 563,3; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,87 (s.a., 1 H) 8,58 (d, *J*=4,28 Hz, 1 H) 8,03 - 8,14 (m, 1 H) 7,64 - 7,95 (m, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,93 - 7,19 (m, 4 H) 6,26 (s.a., 1 H) 4,60 (s.a., 3 H) 3,61 - 4,04 (m, 2 H) 2,86 - 3,23 (m, 2 H) 2,13 - 2,67 (m, 10 H) 1,92 (d, *J*=14,86 Hz, 2 H) 1,59 (s.a., 2 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137,79 - -137,11 (m, 1 F) -143,70 - -143,05 (m, 1 F).

Ejemplo 15, 16



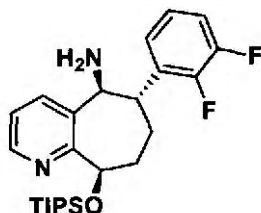
Ejemplo 15

Ejemplo 16

4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,9R,Z)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 15) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,9R,E)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 16). En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (217 mg, 0,407 mmol) (ejemplo 2) en etanol (8 ml) dando una solución incolora. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (283 mg, 4,07 mmol) y base de Hunig (0,852 ml, 4,88 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 4 días. El etanol se había evaporado y se quedó un aceite denso, ligeramente de color canela. La CLEM mostró el producto deseado y la TLC (metanol al 10%/cloruro de metileno) mostró algún grado de conversión. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se

extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron dando una espuma incolora. Purificación cuidadosa mediante FCC y HPLC-prep dio los ejemplos 15 y 16: EM(IEP)[M+H+] = 549,07.

Intermedio 21



5

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-amina. Una mezcla de (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin (598 mg, 1,265 mmol) (intermedio 9) y paladio (al 10% sobre carbón activado) (0,504 mg, 0,474 μ mol) en etanol (25 ml) se agitó en hidrógeno (101325 pascales (1 atmósfera)) durante 2,5 h. La CLEM indicó que se había formado el producto deseado, se continuó agitando. Tras 5 horas, la mezcla se filtró, se lavó exhaustivamente con etanol y después, se concentró dando 21 (525 mg, al 93%) en forma de un aceite incoloro: EM(IEP)[M+H+] = 447,3.

10

Intermedio 22

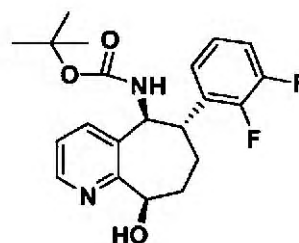


15

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. Una mezcla de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-amina (660 mg, 1,478 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (410 mg, 1,879 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió propilamina y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida dando el producto deseado (604 mg, al 75%) en forma de un jarabe pegajoso incoloro: EM(IEP)[M+H+] = 547,4.

20

Intermedio 23

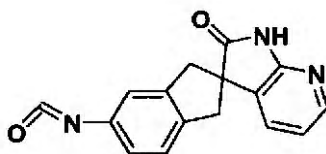


25

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. A una solución de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (600 mg, 1,097 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió fluoruro de N-butil-N,N-dipropilbutan-1-aminio (1,207 ml, 1,2067 mmol) a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la CLEM mostró que la reacción se había completado. Se añadió solución de bicarbonato sódico (5 ml). El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando un sólido incoloro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida dando el producto deseado (371 mg, al 87%). EM(IEP)[M+H+] = 547,4.

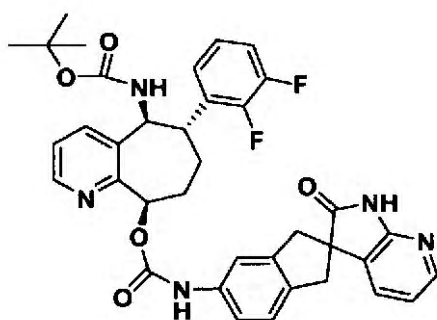
30

Intermedio 24



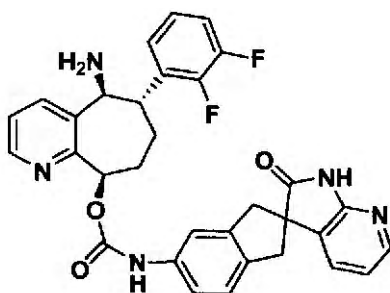
5 *5-isocianato-1,3-dihidrospiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona*. A una solución de fosgeno (0,150 ml, 0,300 mmol) en cloruro de metileno (1,5 ml) se añadió 5-amino-1,3-dihidrospiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (0,025 g, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (2,00 ml) a 0 °C. La agitación continuó a temperatura ambiente. Tras 1 hora la CLEM indicó que la EM se había consumido y se formó el compuesto deseado ((MS(IEP)[M+HOMe⁺] = 310,2). Se hizo burbujear gas nitrógeno en la mezcla eliminando el exceso de fosgeno. El residuo seco se co-evaporó una vez con cloruro de metileno y se secó a alto vacío durante 1,5 horas. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 25



10
15
20
2' *2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidrospiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-ilcarbamato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(terc-butylcarbamoil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo*. A una solución de 5-isocianato-1,3-dihidrospiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (27,5 mg, 0,099 mmol) en cloruro de metileno (2,000 ml) se añadió una solución de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (35,1 mg, 0,09 mmol) y base de Hunig (0,031 ml, 0,180 mmol) en cloruro de metileno (2,00 ml) a 0 °C. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC prep (gradiente con metanol del 30 al 100% en agua) dando el producto deseado (28 mg, al 46,6%) en forma de un sólido amorfo blanco: MS(IEP)[M+HOMe⁺] = 668,1; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 9,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,69 – 7,33 (m, 4H), 7,25 – 6,99 (m, 3H), 6,44 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,64 – 4,96 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 3,84 – 3,64 (m, 2H), 3,25 – 2,96 (m, 3H), 2,58 (dd, *J* = 46,7, 11,3 Hz, 2H), 2,19 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,38 – 1,21 (m, 9H).

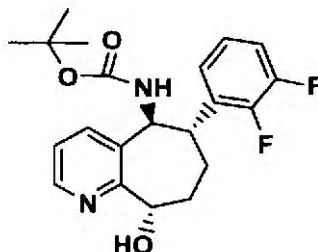
Ejemplo 17



25
30
2' *2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidrospiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-ilcarbamato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-5-(terc-butylcarbamoil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 17)*. A una solución de 2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidrospiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-ilcarbamato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(terc-butylcarbamoil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (28 mg, 0,042 mmol) en cloruro de metileno (1.0 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) a 0 °C. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La CLEM indicó que el grupo BOC se había eliminado. La agitación continuó durante 50 minutos. La mezcla de reacción se co-evaporó con tolueno y se secó. El residuo se purificó con HPLC prep (gradiente de peso/metanol al 25 al 100% (TFA al 0,1%)) dando el producto deseado (19,5 mg, al 51%, pureza del 99% mediante HPLC analítica) en forma de un sólido amorfo blanco. EM(IEP)[M+H⁺] = 568,3; RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,66 (dd, *J* = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,11 – 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H),

7,40 – 7,27 (m, 6H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 6,93 (ddd, $J = 7,3, 5,4, 1,8$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,60 – 3,45 (m, 3H), 3,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 11,8, 7,0$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 18,6$ Hz, 2H).

Intermedio 27



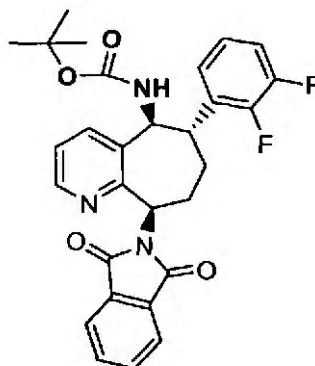
5

(5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. Se añadió DIAD (0,356 ml, 1,833 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (5 ml) de ácido 4-nitrobenzoico (0,306 g, 1,833 mmol), (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,3578 g, 0,916 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió hidróxido de litio (0,110 g, 4,58 mmol) en 10 ml de agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron por medio del vacío y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se lavó dos veces más con agua antes de secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100%. El producto se contaminó con algo de óxido de trifenilfosfina pero se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional: EM(IEP)[M+H+] = 391,15.

10

15

Intermedio 28

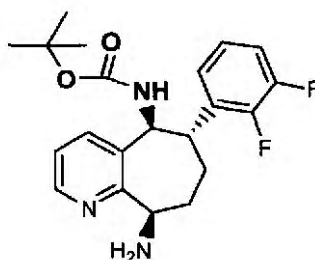


20

25

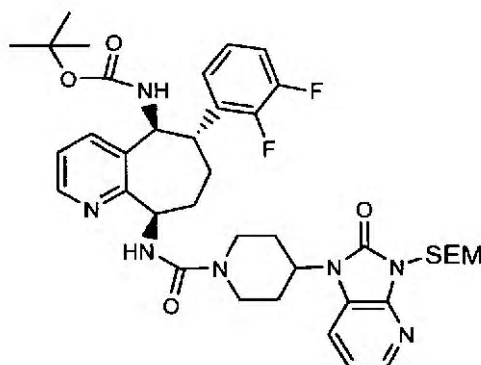
(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. Se añadió DIAD (0,356 ml, 1,832 mmol) a una solución de cloruro de metileno (5 ml) de ftalimida (0,270 g, 1,832 mmol), trifenilfosfina (0,481 g, 1,832 mmol) y (5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,358 g, 0,916 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se lavó dos veces más con agua antes de secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo en hexano del 0 al 45% dio el producto deseado (0,541 g, pureza de aprox. el 80%, el 90% para las 2 etapas): EM(IEP)[M+H+] = 520,16.

Intermedio 29



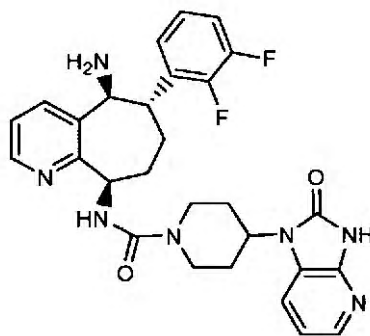
5 *(5S,6S,9R)*-9-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. Una mezcla de hidrazina (1 ml, 31,9 mmol) y *(5S,6S,9R)*-6-(2,3-difluorofenil)-9-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,428 g, 0,823 mmol) en metanol (5 ml) se calentó usando un baño de aceite (70 °C) durante 4 horas. La CLEM no mostró restos de material de partida. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno del 0 al 10% dio el producto deseado (164 mg, al 51%). EM(IEP)[M+H+] = 390,19; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,46 (1 H, d, *J*=4,0 Hz), 7,63 (1 H, d, *J*=7,5 Hz), 7,18 (1 H, dd, *J*=7,7, 4,9 Hz), 6,92 - 7,08 (3 H, m), 5,24 (1 H, t, *J*=8,8 Hz), 4,50 (1 H, dd, *J*=9,3, 2,5 Hz), 3,18 (1 H, s.a.), 2,83 (2 H, s.a.), 2,04 - 2,24 (3 H, m), 1,57 (1 H, d, *J*=9,0 Hz), 1,31 (9 H, s), 0,68 - 0,92 (1 H, m).

Intermedio 31



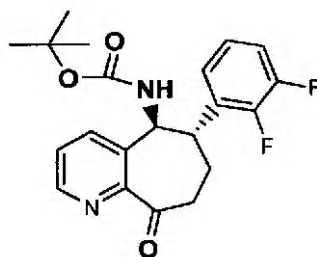
15 *(5S,6S,9R)*-6-(2,3-difluorofenil)-9-(4-(2-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se disolvió 1-(piperidin-4-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (52,3 mg, 0,150 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) dando una solución incolora. Se añadió trietilamina (0,038 ml, 0,28 mmol) en nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta -20 °C. Gota a gota se añadió cloroformiato de triclorometilo (0,012 ml, 0,100 mmol). La mezcla se calentó gradualmente con agitación hasta 10 °C durante 1 hora, durante la que la solución se convirtió en ligeramente amarilla. La reacción se concentró hasta sequedad al vacío. *(5S,6S,9R)*-9-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (48,7 mg, 0,125 mmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,275 mmol) disueltos en 1 ml de tetrahidrofurano (más aclarado con 2 ml) se añadieron mediante una cánula a temperatura ambiente. Se añadió más trietilamina (0,038 ml, 0,275 mmol). La suspensión amarillo borroso resultante se agitó en nitrógeno durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La fase de acetato de etilo se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno del 0 al 10% dio el producto deseado (12 mg, al 13%). EM(IEP)[M+H+] = 764,38.

Ejemplo 18



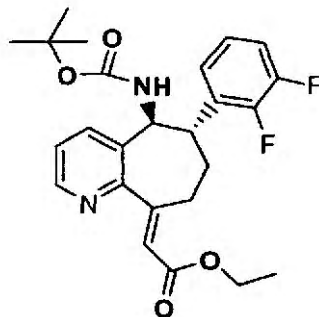
5 *(5S,6S,9R)*-9-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. Una solución en cloruro de metileno (1 ml) de *(5S,6S,9R)*-6-(2,3-difluorofenil)-9-(4-(2-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (12 mg, 0,016 mmol) en TFA (0,5 ml, 6,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico (sat.). La fase de acetato de etilo se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró. El producto deseado se obtuvo mediante TLC prep eluyendo con metanol al 10% en cloruro de metileno: EM(IEP)[M+H+] = 534,26; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,43 - 8,48 (1 H, m), 8,07 - 8,12 (1 H, m), 8,03 - 8,06 (1 H, m), 7,60 - 7,65 (1 H, m), 7,30 - 7,38 (2 H, m), 7,07 - 7,18 (3 H, m), 6,96 - 7,00 (1 H, m), 5,21 - 5,28 (1 H, m), 4,56 - 4,66 (2 H, m), 4,33 - 4,43 (2 H, m), 2,91 - 3,10 (3 H, m), 2,24 - 2,52 (4 H, m), 1,94 - 2,04 (3 H, m), 1,43 - 1,74 (5 H, m).

Intermedio 32



15 *(5S,6S)*-6-(2,3-difluorofenil)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. A una solución en cloruro de metileno (10 ml) de cloruro de oxalilo (0,768 ml, 1,537 mmol) a -20 °C en nitrógeno se añadió dimetilsulfóxido (0,145 ml, 2,049 mmol). Después, la reacción se enfrió hasta -65 °C y se añadió *(5S,6S,9R)*-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,2 g, 0,12 mmol) a la reacción de una vez. La reacción se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (0,428 ml, 3,7 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua tres veces. La fase de cloruro de metileno se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexano del 0 al 65% dio el producto deseado (199 mg, al 73%).

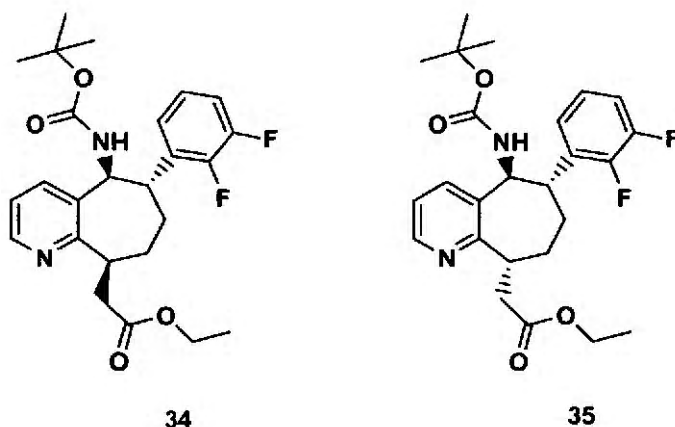
Intermedio 33



25 2-((*5S,6S*)-5-(terc-butoxicarboniamino)-6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-iliden)acetato de (*E*)-etilo. Una mezcla de (carbetoximetileno)trifenilfosforano (0,214 g, 0,614 mmol) y *(5S,6S)*-6-(2,3-difluorofenil)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,199 g, 0,12 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó hasta reflujo durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se cargó en una

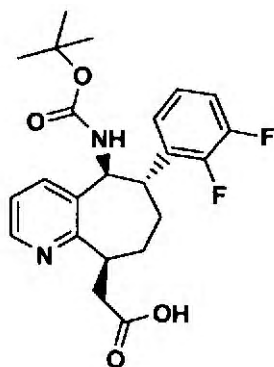
columna de gel de sílice directamente. La purificación se realizó mediante elución con acetato de etilo en hexano del 0 al 65% dando el producto deseado (138 mg, al 59%). EM(IEP)[M+H+] = 459,22; RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,53 (1 H, dd, $J=4,8, 1,3$ Hz), 7,70 (1 H, d, $J=7,5$ Hz), 7,32 (1 H, dd, $J=7,8, 4,8$ Hz), 7,15 - 7,24 (1 H, m), 7,05 - 7,13 (2 H, m), 6,39 (1 H, t, $J=2,3$ Hz), 5,21 - 5,31 (1 H, m), 4,89 - 4,99 (1 H, m), 4,19 (2 H, c, $J=7,1$ Hz), 3,32 - 3,43 (1 H, m), 3,17 - 3,32 (1 H, m), 3,12 (1 H, d, $J=2,3$ Hz), 1,87 (2 H, d, $J=4,5$ Hz), 1,14 - 1,38 (13 H, m).

Intermedios 34, 35



10 *2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetato de etilo (34) y 2-((5S,6S,9R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetato de etilo (35). Una mezcla de 2-((5S,6S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-iliden)acetato de (E)-etilo (0,1383 g, 0,302 mmol) y Pd al 10%/C (17,4 mg, 0,016 mmol) en metanol (4 ml) se agitó en hidrógeno (101325 pascales (1 atmósfera)) a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se filtró a través de una lámina de celite y el residuo en bruto se concentró. La cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexano del 0 al 85% dio el producto deseado (35 fue más polar que el 34); 34 (28 mg, al 20%): EM(IEP)[M+H+] = 461,22; RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,41 - 8,47 (1 H, m), 7,60 - 7,68 (1 H, m), 7,16 - 7,26 (2 H, m), 7,04 - 7,14 (2 H, m), 5,39 - 5,52 (1 H, m), 4,65 - 4,74 (1 H, m), 4,16 (2 H, d, $J=7,3$ Hz), 3,77 - 3,89 (1 H, m), 3,05 - 3,25 (2 H, m), 2,68 - 2,80 (1 H, m), 2,09 - 2,25 (1 H, m), 1,88 - 2,06 (2 H, m), 1,38 - 1,50 (1 H, m), 1,31 (9 H, s), 1,27 (3 H, t, $J=1,0$ Hz). 35 (118 mg, 85%): EM(IEP)[M+H+] = 461,22; RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,46 (1 H, dd, $J=4,8, 1,5$ Hz), 7,67 (1 H, d, $J=7,3$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J=7,8, 4,8$ Hz), 6,96 - 7,08 (3 H, m), 5,12 (2 H, m, $J=7,0$ Hz), 4,08 - 4,18 (2 H, m), 3,78 (1 H, d, $J=4,5$ Hz), 3,33 (1 H, s.a.), 3,20 (1 H, dd, $J=16,2, 7,7$ Hz), 2,75 (1 H, d, $J=7,0$ Hz), 1,98 - 2,07 (1 H, m), 1,81 (2 H, d, $J=4,0$ Hz), 1,57 - 1,69 (1 H, m), 1,33 (9 H, s), 1,21 - 1,25 (3 H, m).*

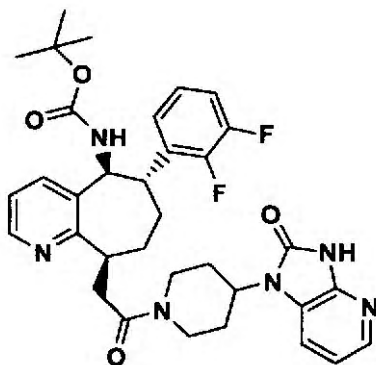
Intermedio 36



25 *Ácido 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acético. Una mezcla de hidróxido de litio (11,2 mg, 0,468 mmol) y 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetato de etilo (27,8 mg, 0,060 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó mediante alto vacío y el producto en bruto (EM(IEP)[M+H+] = 433,17) se usó como está en la siguiente etapa.*

30

Ejemplo 19

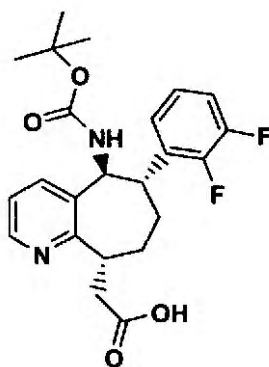


5 *(5S,6S,9S)*-6-(2,3-difluorofenil)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. A una solución en dimetilformamida (4 ml) de ácido *(5S,6S,9S)*-5-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acético (25,9 mg, 0,060 mmol), 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (19,64 mg, 0,090 mmol) se añadió DEPBT (26,9 mg, 0,090 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 20 minutos, a la mezcla de reacción se añadió trietilamina (0,013 ml, 0,090 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno del 0 al 10% dio el producto deseado (24,5 mg, al 65%). EM(IEP)[M+H+] = 633,36; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,32 - 10,48 (1 H, m), 8,45 (1 H, d, *J*=4,5 Hz), 8,08 (1 H, dd, *J*=5,3, 1,0 Hz), 7,63 - 7,74 (1 H, m), 7,28 - 7,34 (2 H, m), 7,18 - 7,25 (1 H, m), 7,11 (2 H, m), 7,00 (1 H, d, *J*=2,5 Hz), 5,45 - 5,64 (1 H, m), 4,86 - 4,98 (1 H, m), 4,34 - 4,82 (2 H, m), 3,94 - 4,13 (1 H, m), 3,22 - 3,50 (2 H, m), 3,07 - 3,20 (1 H, m), 2,72 (2 H, m), 2,21 - 2,36 (2 H, m), 1,95 (3 H, m), 1,32 (9 H, d, *J*=2,5 Hz).

10

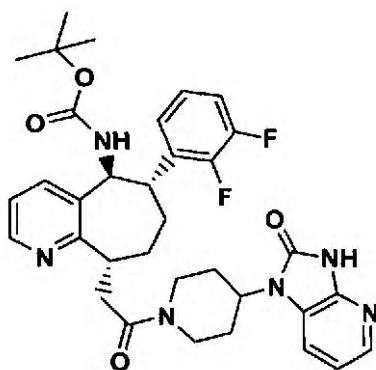
15

Intermedio 37



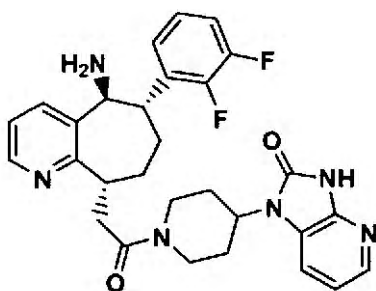
20 *Ácido 2-((5S,6S,9R)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acético.* Una mezcla de hidróxido de litio (11,2 mg, 0,468 mmol) y 2-((5S,6S,9R)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetato de etilo (118,1 mg, 0,256 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM mostró conversión completa. La reacción se secó en alto vacío y el producto en bruto (EM(IEP)[M+H+] = 433,17) se usó como está en la etapa siguiente.

Ejemplo 20



(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo. A una solución en dimetilformamida (4 ml) de ácido (5S,6S,9R)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acético (0,111 g, 0,256 mmol), 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,084 g, 0,384 mmol) se añadió DEPBT (0,115 g, 0,384 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 20 minutos, a la mezcla de reacción se añadió trietilamina (0,054 ml, 0,384 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La fase de acetato de etilo se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno del 0 al 10% dio el producto deseado (145 mg, al 90%). EM(IEP)[M+H+] = 633,36; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,23 (1 H, s.a.), 8,51 (1 H, dd, J=4,8, 1,5 Hz), 8,03 - 8,14 (1 H, m), 7,65 - 7,78 (1 H, m), 7,14 - 7,41 (2 H, m), 6,95 - 7,08 (4 H, m), 5,51 - 5,72 (1 H, m), 5,09 - 5,22 (1 H, m), 4,81 - 4,96 (1 H, m), 4,55 - 4,73 (1 H, m), 4,29 - 4,47 (1 H, m), 3,90 - 4,06 (1 H, m), 3,34 - 3,64 (2 H, m), 3,13 - 3,34 (1 H, m), 2,56 - 2,80 (2 H, m), 2,08 - 2,42 (3 H, m), 1,53 - 2,04 (5 H, m), 1,31 (9 H, s).

15 Ejemplo 21



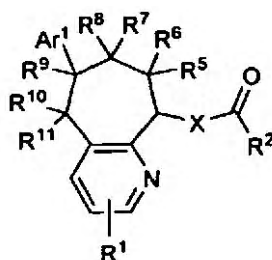
1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. A una solución en cloruro de metileno (5 ml) de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,1452 g, 0,229 mmol) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la eliminación del disolvente al vacío. La mezcla en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. Se añadió bicarbonato sódico (sat.) y se separó la fase de acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida usando metanol en cloruro de metileno del 0 al 10% dio un producto que todavía era algo impuro. El producto se purificó además mediante TLC prep eluyendo con metanol al 10% en cloruro de metileno (25,9 mg, al 20%): EM(IEP)[M+H+] = 533,29; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,47 (1 H, td, J=5,3, 3,5 Hz), 8,09 (1 H, d, J=5,3 Hz), 7,49 - 7,58 (1 H, m), 7,27 - 7,34 (1 H, m), 7,18 (1 H, ddd, J=15,3, 7,4, 4,9 Hz), 6,95 - 7,10 (4 H, m), 4,87 (1 H, d, J=13,1 Hz), 4,57 - 4,76 (1 H, m), 4,44 (1 H, d, J=13,1 Hz), 4,10 - 4,33 (2 H, m), 3,46 - 3,67 (1 H, m), 3,20 - 3,40 (2 H, m), 2,39 - 2,79 (3 H, m), 1,50 - 2,33 (9 H, m).

30 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede estar dentro de otras formas específicas sin desviarse de las características esenciales de la misma. Por tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y por tanto, todos los cambios que entren dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones están concebidos para estar incluidos en la misma.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

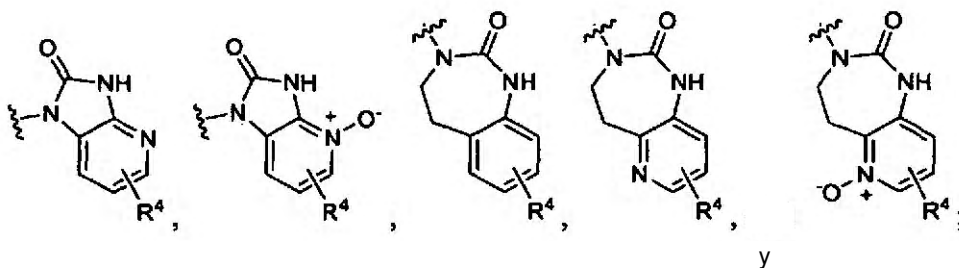
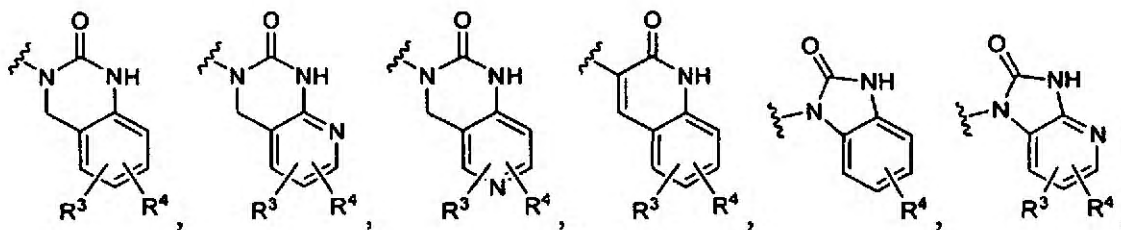


I

en la que:

5 R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino o piperidino;

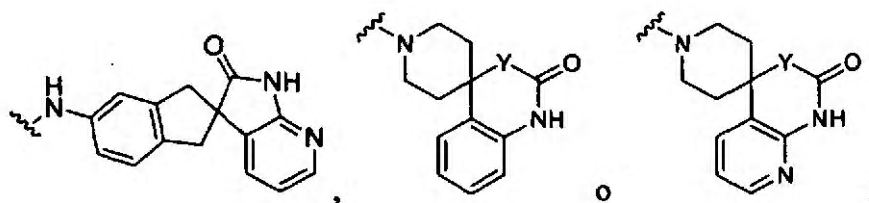
R² es piperidino sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



y

10

o R² es;



R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

15 R⁵ es hidrógeno, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁶ es hidrógeno, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁷ es hidrógeno, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

5 R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, dialquilamino, alcocarbonilo, o benciloxycarbonilo;

o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente son O o N-OH;

con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ no sea hidrógeno;

Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂;

10 X es O, CH₂ o NH; e

Y es un enlace, O, CH₂ o NH;

en la que

“alquilo” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 6 carbonos;

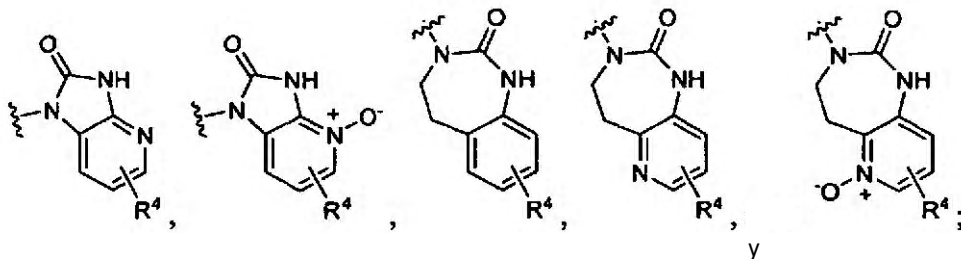
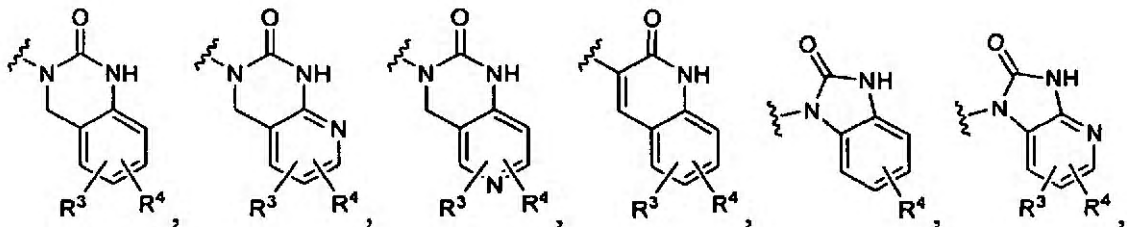
15 “alqueno” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace;

“cicloalquilo” significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

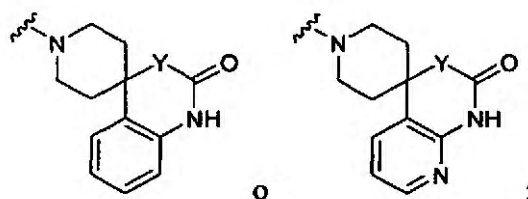
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

20 R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo;

R² es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



o R² es;



25

R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi;

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

5 R⁷ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R⁹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, o dialquilamino;

10 o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente son oxo;

con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ no sea hidrógeno;

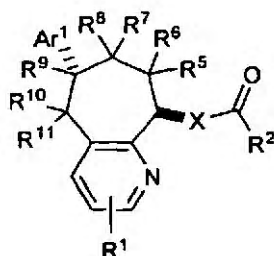
Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂;

X es O, CH₂ o NH; e

15 Y es un enlace, O, CH₂ o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

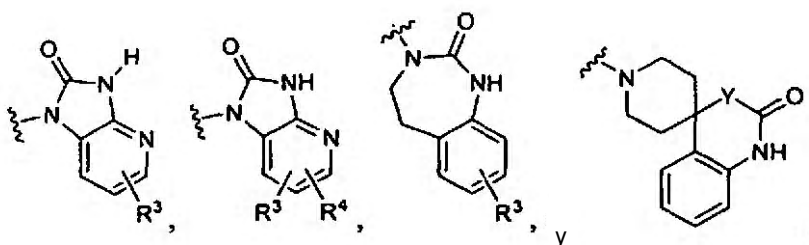
3. Un compuesto de la reivindicación 1 con la estereoquímica designada.



4. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que

20 R¹ es hidrógeno, halo, ciano, amino, alquilamino o dialquilamino;

R² es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



R³ es hidrógeno o halo;

R⁴ es hidrógeno o halo;

25 R⁵ es hidrógeno o hidroxilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno o hidroxilo;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxilo, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R¹¹ es hidrógeno;

5 o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente son oxo;

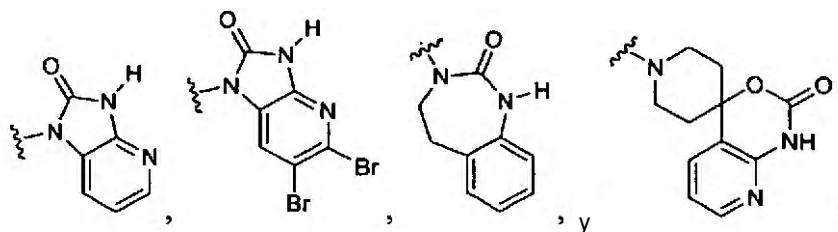
con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ no sea hidrógeno; Ar¹ es fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo;

X es O, CH₂ o NH; e

Y es O;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que R¹ es hidrógeno; R² es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

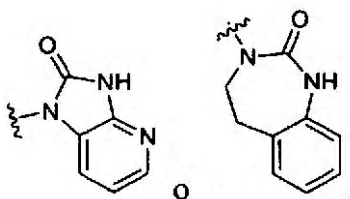


15 R⁵ es hidrógeno o hidroxilo, R⁶ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno; R⁸ es hidrógeno; R⁹ es hidrógeno o hidroxilo; R¹⁰ es hidroxilo, azido, o amino; R¹¹ es hidrógeno; o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente son oxo; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, o R¹¹ no sea hidrógeno; Ar¹ es fenilo o difluorofenilo; X es O, CH₂ o NH; e Y es O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino o piperidino.

20 7. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es N-piperidino y está 4-sustituido.

8 Un compuesto de la reivindicación 7 en el que el sustituyente es



25 9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidroxilo, azido o amino y R¹¹ es hidrógeno; o en el que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno o hidroxilo y R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente son oxo; o en el que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidroxilo, R¹⁰ es hidrógeno o hidroxilo y R¹¹ es hidrógeno; o en el que R⁵ es hidroxilo, R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Ar¹ está fenil sustituido con 2 sustituyentes halo.

30 11. Un compuesto de la reivindicación 10 en el que Ar¹ es 2,3-difluorofenilo.

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

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

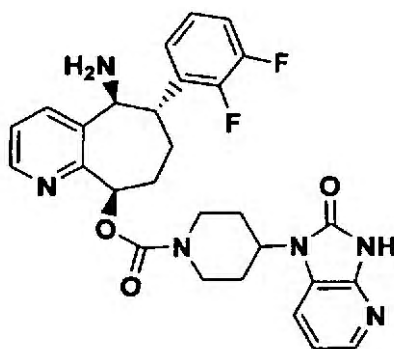
4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-

- 5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo ;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo
- 5 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 10 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 15 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(3,5-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 20 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,8R,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-8-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 25 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,9R,Z)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 30 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (6S,9R,E)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- 2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidrospiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-ilcarbamato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;
- (5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo;
- 35 (5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo;
- (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo; y
- 40 1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13:

- 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo;



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15.** Una composición que comprende un compuesto de la una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 **16.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de CGRP seleccionada de migraña, cefalea, inflamación, dolor, lesión térmica, choque circulatorio, diabetes, síndrome de Reynaud, insuficiencia arterial periférica, hemorragia subaracnoidea/craneal, crecimiento tumoral y sofocos asociados con la menopausia.
- 10 **17.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la afección es migraña.