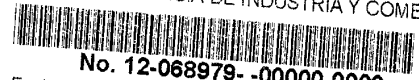




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068979- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:41:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 235

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GPR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D. C., Abril 26, 2012

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068979- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:41:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 235

Indicación

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIAFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

X

Patente de Invención

X

Capítulo I.

Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, U.S.A.Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de AméricaTeléfono:
E-Mail

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500 Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: LUO, Guanglin, DUBOWCHIK, Gene M., MACOR, John E.

Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/052433

Fecha 13-10-2010

Publicación Internacional No. WO 2011/046997

Fecha 21-04-2011

6

Título (54)

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CGRP

7

Clasificación Internacional (51)

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

8

Prioridad

SI

X

NO

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

14-10-2009

(31) Número de Solicitud

61/251,477

9

Comprobante de pago No. 12-0034728 - 12-0034620

Fecha

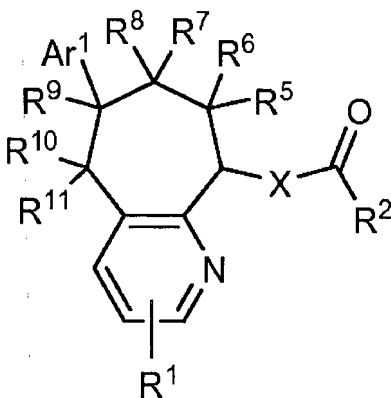
11-04-2012

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11 FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2012/008

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0034728
		Bogotá D.C., Abril 11 de 2012 - 08:36:25

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189230532	10/04/2012	145.862.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068979- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:41:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

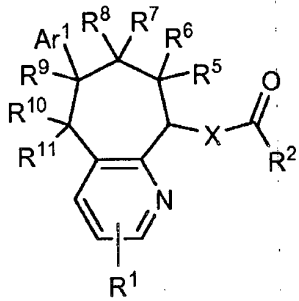
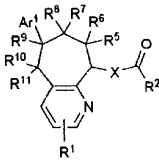
Abril 11 de 2012 - 08:47:08

2012/008

4

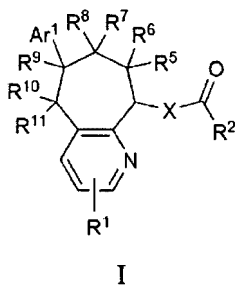
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 12 - 0034620	
				Bogotá D.C., Abril 11 de 2012 - 08:36:25	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				NI 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189230532	10/04/2012	141.862.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	90 INSCRIPCION DE RENUNCIA DE DERECHOS	300.000.00	300.000.00	
				\$300.000.00	
=====					
SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-068979- -00000-0000 Fecha: 2012-04-26 16:41:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 235					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Abril 11 de 2012 - 08:47:04					

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION	____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12; C07D 471/04; C07D 471/10; C07D 471/20; A61K 31/473; A61K 31/4704; A61K 31/517; A61K 31/519; A61K 31/4745; A61K 31/551; A61K 31/4747; A61P 25/06; A61P 11/06			
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es) LUO, Guanglin, DUBOWCHIK, Gene M., MACOR, John E.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/251,477	14-10-2009	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 14-05-2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21-04-2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 13-10-2010		N° publicación: WO 2011/046997	
No. de solicitud		PCT/US2010/052433	
(54) Titulo: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CGRP			

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO		SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12; C07D 471/04; C07D 471/10; C07D 471/20; A61K 31/473; A61K 31/4704; A61K 31/517; A61K 31/519; A61K 31/4745; A61K 31/551; A61K 31/4747; A61P 25/06; A61P 11/06		 I	
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es): LUO, Guanglin, DUBOWCHIK, Gene M., MACOR, John E.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/251,477 (32) Fecha 14-10-2009 (33) País US			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-05-2012		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13-10-2010 No. de solicitud: PCT/US2010/052433		Fecha: 21-04-2011 No. Publicación: WO 2011/046997	
(54) Título: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CGRP			
(57) RESUMEN: RESUMEN: La divulgación se refiere a los compuestos nuevos de formula I,			
 I		CONTINUA AL RESPALDO ...	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/12; C07D 471/04; C07D 471/10; C07D 471/20; A61K 31/473; A61K 31/4704; A61K 31/517; A61K 31/519; A61K 31/4745; A61K 31/551; A61K 31/4747; A61P 25/06; A61P 11/06	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País
	61/251,477	14-10-2009	US
		(72) Inventor(es) LUO, Guanglin, DUBOWCHIK, Gene M., MACOR, John E.	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 14-05-2012		
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud: 13-10-2010		
	No. de solicitud PCT/US2010/052433		
(87)		Publicación internacional	
		Fecha: 21-04-2011	
		N° publicación: WO 2011/046997	
(54) Titulo:			
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CGRP			

RESUMEN: La divulgación se refiere a los compuestos nuevos de formula I,



incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas del receptor de CGRP. La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para usar los compuestos en el tratamiento de trastornos relacionados con CGRP, incluidas migrañas y otras cefaleas, vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, lesión térmica, shock circulatorio, sofocos asociados con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías aéreas tales como asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

COPIA SOLICITUD
INTERNACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 April 2011 (21.04.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/046997 A1

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/US2010/052433

(22) International Filing Date:

13 October 2010 (13.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/251,477 14 October 2009 (14.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

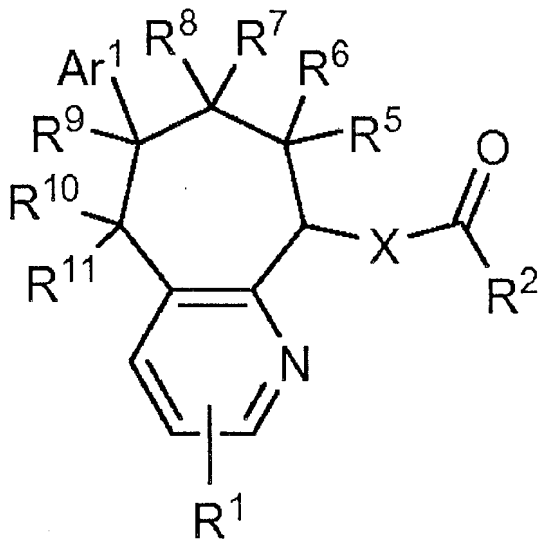
(75) Inventors/Applicants (for US only): **LUO, Guanglin** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **DUBOWCHIK, Gene M.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **MACOR, John E.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US).

(74) Agents: **EPPELSON, James et al.**; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS



I

(57) Abstract: The disclosure generally relates to the novel compounds of formula (I), including pharmaceutically acceptable salts, which are CGRP receptor antagonists. The disclosure also relates to pharmaceutical compositions and methods for using the compounds in the treatment of CGRP related disorders including migraine and other headaches, neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, thermal injury, circulatory shock, flushing associated with menopause, airway inflammatory diseases such as asthma, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

WO 2011/046997 A1

WO 2011/046997 A1

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

- 5 This application claims the benefit of U.S. provisional application serial number 61/251477 filed October 14, 2009.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 10 The disclosure generally relates to the novel compounds of formula I, including pharmaceutically acceptable salts, which are CGRP-receptor antagonists. The disclosure also relates to pharmaceutical compositions and methods for using the compounds in the treatment of CGRP related disorders including migraine headaches, neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, thermal injury,
- 15 circulatory shock, flushing associated with menopause, airway inflammatory diseases such as asthma, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

- Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a naturally occurring 37-amino-acid peptide first identified in 1982 (Amara, S. G. et al, Science 1982, 298, 240-244).
- 20 Two forms of the peptide are expressed (α CGRP and β CGRP) which differ by one and three amino acids in rats and humans, respectively. The peptide is widely distributed in both the peripheral (PNS) and central nervous system (CNS), principally localized in sensory afferent and central neurons, and displays a number of biological effects, including vasodilation.

- 25 When released from the cell, CGRP binds to specific cell surface G protein-coupled receptors and exerts its biological action predominantly by activation of intracellular adenylate cyclase (Poyner, D. R. et al, Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. et al, Neurosci Lett 1990, 119, 195-8.). Two classes of CGRP
- 30 receptors, CGRP1 and CGRP2, have been proposed based on the antagonist properties of the peptide fragment CGRP(8-37) and the ability of linear analogues of CGRP to activate CGRP2 receptors (Juaneda, C. et al. TiPS 2000, 21, 432-438).

However, there is lack of molecular evidence for the CGRP2 receptor (Brain, S. D. et al, *TiPS* 2002, 23, 51-53). The CGRP1 receptor has three components: (i) a 7 transmembrane calcitonin receptor-like receptor (CRLR); (ii) the single transmembrane receptor activity modifying protein type one (RAMP1); and (iii) the intracellular receptor component protein (RCP) (Evans B. N. et al., *J Biol Chem.* 2000, 275, 31438-43). RAMP1 is required for transport of CRLR to the plasma membrane and for ligand binding to the CGRP-receptor (McLatchie, L. M. et al, *Nature* 1998, 393, 333-339). RCP is required for signal transduction (Evans B. N. et al., *J Biol Chem.* 2000, 275, 31438-43). There are known species-specific differences in binding of small molecule antagonists to the CGRP-receptor with typically greater affinity seen for antagonism of the human receptor than for other species (Brain, S. D. et al, *TiPS* 2002, 23, 51-53). The amino acid sequence of RAMP1 determines the species selectivity, in particular, the amino acid residue Trp74 is responsible for the phenotype of the human receptor (Mallee et al. *J Biol Chem* 2002, 277, 14294-8).

Inhibitors at the receptor level to CGRP are postulated to be useful in pathophysiologic conditions where excessive CGRP receptor activation has occurred. Some of these include neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, migraine, cluster headache and other headaches, thermal injury, circulatory shock, menopausal flushing, and asthma. CGRP receptor activation has been implicated in the pathogenesis of migraine headache (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.). Serum levels of CGRP are elevated during migraine (Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1990;28:183-7) and treatment with anti-migraine drugs returns CGRP levels to normal coincident with alleviation of headache (Gallai V. et al. *Cephalalgia* 1995;15: 384-90). Migraineurs exhibit elevated basal CGRP levels compared to controls (Ashina M, et al., *Pain* 2000, 86(1-2):133-8, 2000). Intravenous CGRP infusion produces lasting headache in migraineurs (Lassen LH, et al. *Cephalalgia* 2002 Feb;22(1):54-61). Preclinical studies in dog and rat report that systemic CGRP blockade with the peptide antagonist CGRP(8-37) does not alter resting systemic hemodynamics nor regional blood flow (Shen, Y-T. et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298, 551-8). Thus, CGRP-

receptor antagonists may present a novel treatment for migraine that avoids the cardiovascular liabilities of active vasoconstriction associated with non-selective 5-HT1B/1D agonists, 'triptans' (e.g., sumatriptan).

5 CGRP antagonists have shown efficacy in human clinical trials. See 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 2009 Jan 20; 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 2008
10 Nov 25; Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; *Neurology* 2008 70:1304. Epub 2007 Oct 3.

CGRP receptor antagonists have been disclosed in PCT publications WO 2004/092166, WO 2004/092168, and WO 2007/120590.

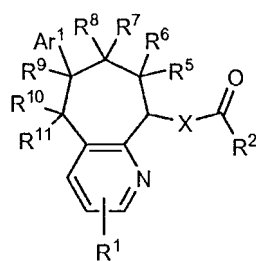
15

The invention provides technical advantages, for example, the compounds are novel and inhibit CGRP. Additionally, the compounds provide advantages for pharmaceutical uses, for example, with regard to one or more of their mechanism of action, binding, inhibition efficacy, target selectivity, solubility, safety profiles, or
20 bioavailability.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention encompasses a series of CGRP antagonist compounds
25 including pharmaceutically acceptable salts, compositions, methods of making them, and methods of using them in therapeutic treatment.

One aspect of the invention is a compound of formula I

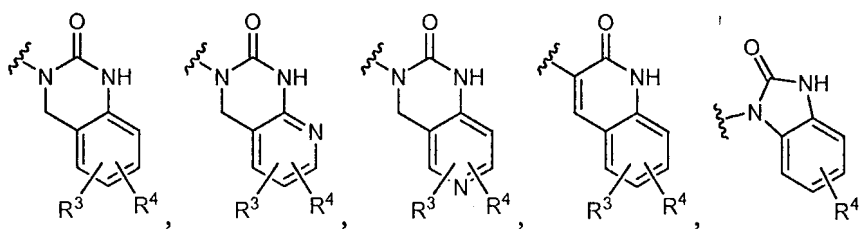


I

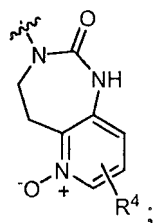
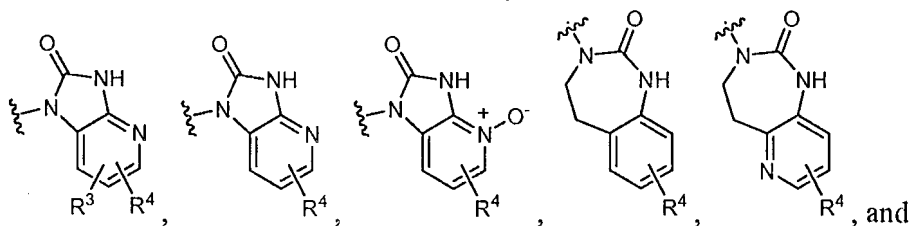
where:

- 5 R^1 is hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, or piperidinyl;

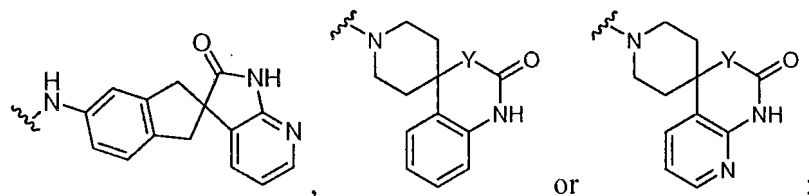
R^2 is piperidinyl substituted with 1 substituent selected from the group consisting of



10



or R^2 is



- 15 R^3 is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

R⁴ is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

R⁵ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

5

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

10

R⁷ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R⁸ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

15

R⁹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R¹⁰ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

20

R¹¹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonyl, or benzyloxycarbonyl;

or R¹⁰ and R¹¹ taken together is O or N-OH;

25

provided that at least one of R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, or R¹¹ is not hydrogen;

Ar¹ is phenyl substituted with 0-3 substituents selected from the group consisting of cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, and alkylSO₂;

30

X is O, CH₂, or NH; and

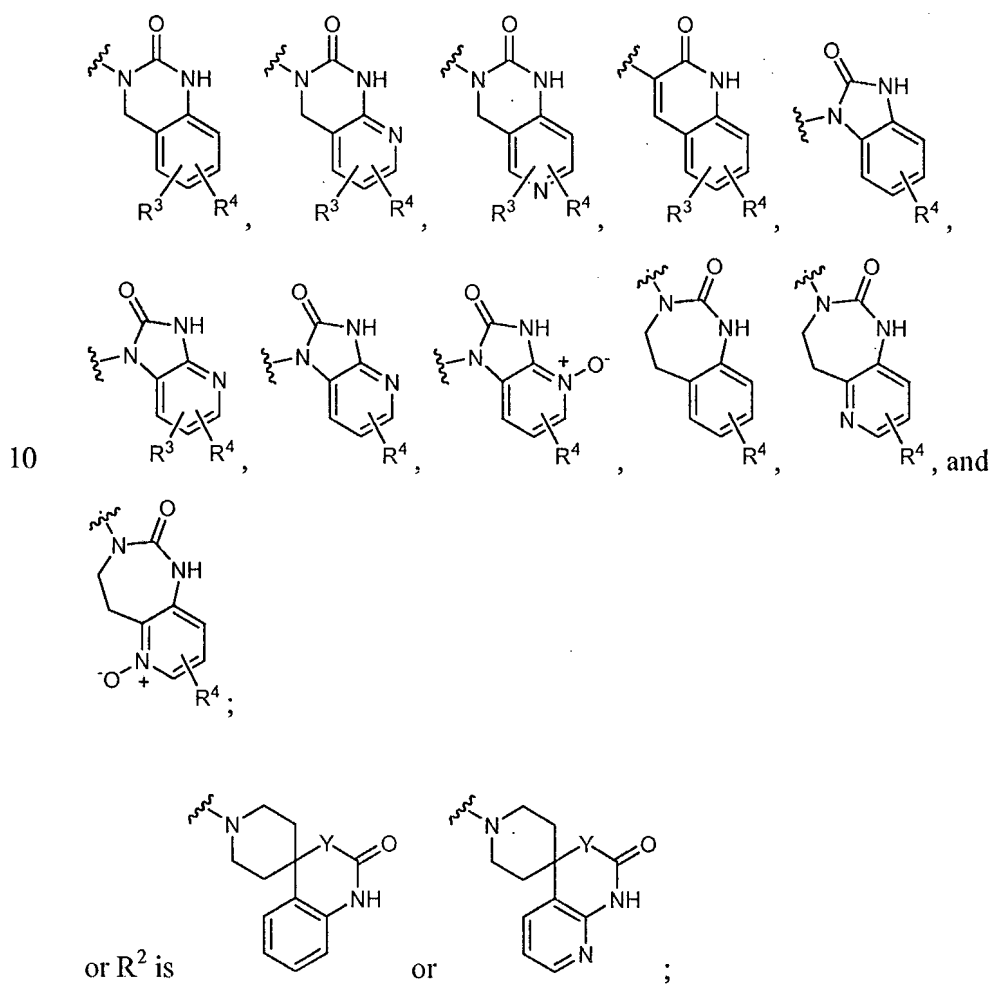
Y is a bond, O, CH₂, or NH;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the invention is a compound of formula I where:

- 5 R^1 is hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, or piperidinyl;

R^2 is piperidinyl substituted with 1 substituent selected from the group consisting of



- 15 R^3 is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

R^4 is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

R⁵ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

5 R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R⁷ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

10 R⁸ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R⁹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

15 R¹⁰ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

20 R¹¹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

or R¹⁰ and R¹¹ taken together is oxo;

provided that at least one of R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, or R¹¹ is not hydrogen;

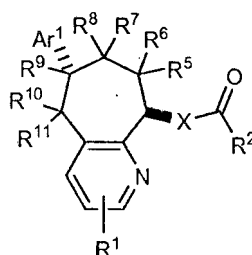
25 Ar¹ is phenyl substituted with 0-3 substituents selected from the group consisting of cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, and alkylSO₂;

X is O, CH₂, or NH; and

30 Y is a bond, O, CH₂, or NH;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the invention is a compound of formula I with the designated stereochemistry.

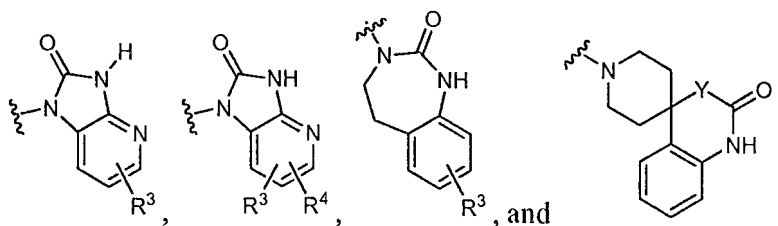


5

Another aspect of the invention is a compound of formula I where

R¹ is hydrogen, halo, cyano, amino, alkylamino, or dialkylamino;

10 R² is piperidinyl substituted with 1 substituent selected from the group consisting of



R³ is hydrogen or halo;

15 R⁴ is hydrogen or halo;

R⁵ is hydrogen or hydroxy;

R⁶ is hydrogen;

20

R⁷ is hydrogen;

R⁸ is hydrogen;

25 R⁹ is hydrogen or hydroxy;

R^{10} is hydrogen, hydroxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R^{11} is hydrogen;

5 or R^{10} and R^{11} taken together is oxo;

provided that at least one of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , or R^{11} is not hydrogen;

Ar^1 is phenyl substituted with 0-2 halo substituents;

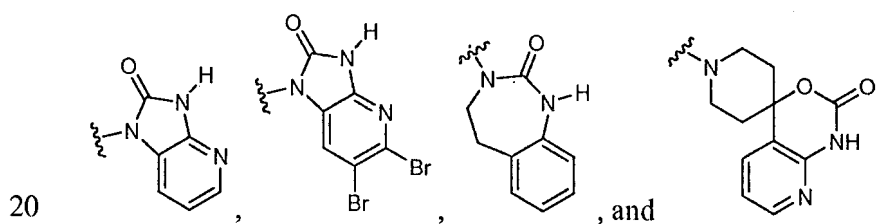
10

X is O, CH_2 , or NH; and

Y is O;

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

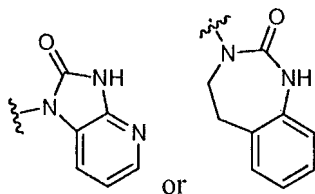
Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^1 is hydrogen; R^2 is piperidinyl substituted with 1 substituent selected from the group consisting of



R^5 is hydrogen or hydroxy; R^6 is hydrogen; R^7 is hydrogen; R^8 is hydrogen; R^9 is hydrogen or hydroxy; R^{10} is hydroxy, azido, or amino; R^{11} is hydrogen; or R^{10} and R^{11} taken together is oxo; provided that at least one of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , or R^{11} is not hydrogen; Ar^1 is phenyl or difluorophenyl; X is O, CH_2 , or NH; and Y is O; or
25 a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^1 is hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, or piperidinyl.

Another aspect of the invention is a compound of formula I where R² is N-piperidinyl and is 4-substituted. Another aspect of the invention is a compound of



formula I where the substituent is

- 5 Another aspect of the invention is a compound of formula I where R⁵ is hydrogen, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydrogen, R¹⁰ is hydroxy, azido, or amino, and R¹¹ is hydrogen; or where R⁵ is hydrogen, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydrogen or hydroxy, and R¹⁰ and R¹¹ taken together is oxo; or where R⁵ is hydrogen, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydroxy, R¹⁰ is hydrogen or hydroxy, and R¹¹ is hydrogen; or where R⁵ is hydroxy, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydrogen, R¹⁰ is hydrogen, and R¹¹ is hydrogen.

- 15 Another aspect of the invention is a compound of formula I where Ar¹ is phenyl substituted with 2 halo substituents.

Another aspect of the invention is a compound of formula I where Ar¹ is 2,3-difluorophenyl.

- 20 Another aspect of the invention is a compound of formula I where X is O.

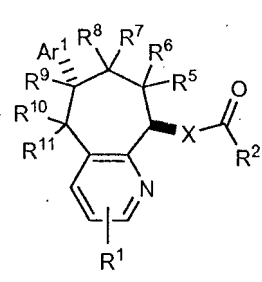
- 25 The scope of any instance of a variable, including R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Ar¹, X, and Y, can be used independently with the scope of any other instance of a variable substituent. As such, the invention includes combinations of the different aspects.

- Unless specified otherwise, these terms have the following meanings. “Alkyl” means a straight or branched alkyl group composed of 1 to 6 carbons, preferably 1 to 3 carbons. “Alkenyl” means a straight or branched alkyl group composed of 2 to 6 carbons with at least one double bond. “Cycloalkyl” means a

- monocyclic ring system composed of 3 to 7 carbons. "Hydroxyalkyl," "alkoxy" and other terms with a substituted alkyl moiety include straight and branched isomers composed of 1 to 6 carbon atoms for the alkyl moiety. "Haloalkyl" and "haloalkoxy" include all halogenated isomers from monohalo substituted alkyl to perhalo substituted alkyl. "Aryl" includes carbocyclic and heterocyclic aromatic ring systems. "Amino" includes includes primary, secondary, and tertiary amine moieties. "Carbonyl" means CO. "Oxy" means -O-. "Aminocarbonyl" means -N(R)C(=O)-. "Oxycarbonyl" means -OC(=O)-. "Methylenecarbonyl" means -CH₂CO(=O)-. "Amino(cyano)iminomethyl" means -NHC(=N)CN-.
- 10 Parenthetic and multiparenthetic terms are intended to clarify bonding relationships to those skilled in the art. For example, a term such as ((R)alkyl) means an alkyl substituent further substituted with the substituent R.

- The invention includes all pharmaceutically acceptable salt forms of the
- 15 compounds. Pharmaceutically acceptable salts are those in which the counter ions do not contribute significantly to the physiological activity or toxicity of the compounds and as such function as pharmacological equivalents. These salts can be made according to common organic techniques employing commercially available reagents. Some anionic salt forms include acetate, acistrate, besylate, bromide,
- 20 chloride, citrate, fumarate, glucouurate, hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, iodide, lactate, maleate, mesylate, nitrate, pamoate, phosphate, succinate, sulfate, tartrate, tosylate, and xinofoate. Some cationic salt forms include ammonium, aluminum, benzathine, bismuth, calcium, choline, diethylamine, diethanolamine, lithium, magnesium, meglumine, 4-phenylcyclohexylamine, piperazine, potassium,
- 25 sodium, tromethamine, and zinc.

Some compounds of the invention may exist in stereoisomeric forms, one example of which is shown below. The invention includes all stereoisomeric and tautomeric forms of the compounds.



The invention is intended to include all isotopes of atoms occurring in the present compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. By way of general example and without limitation, isotopes of hydrogen include deuterium and tritium. Isotopes of carbon include ¹³C and ¹⁴C. Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed. Such compounds may have a variety of potential uses, for example as standards and reagents in determining biological activity. In the case of stable isotopes, such compounds may have the potential to favorably modify biological, pharmacological, or pharmacokinetic properties.

Synthetic Methods

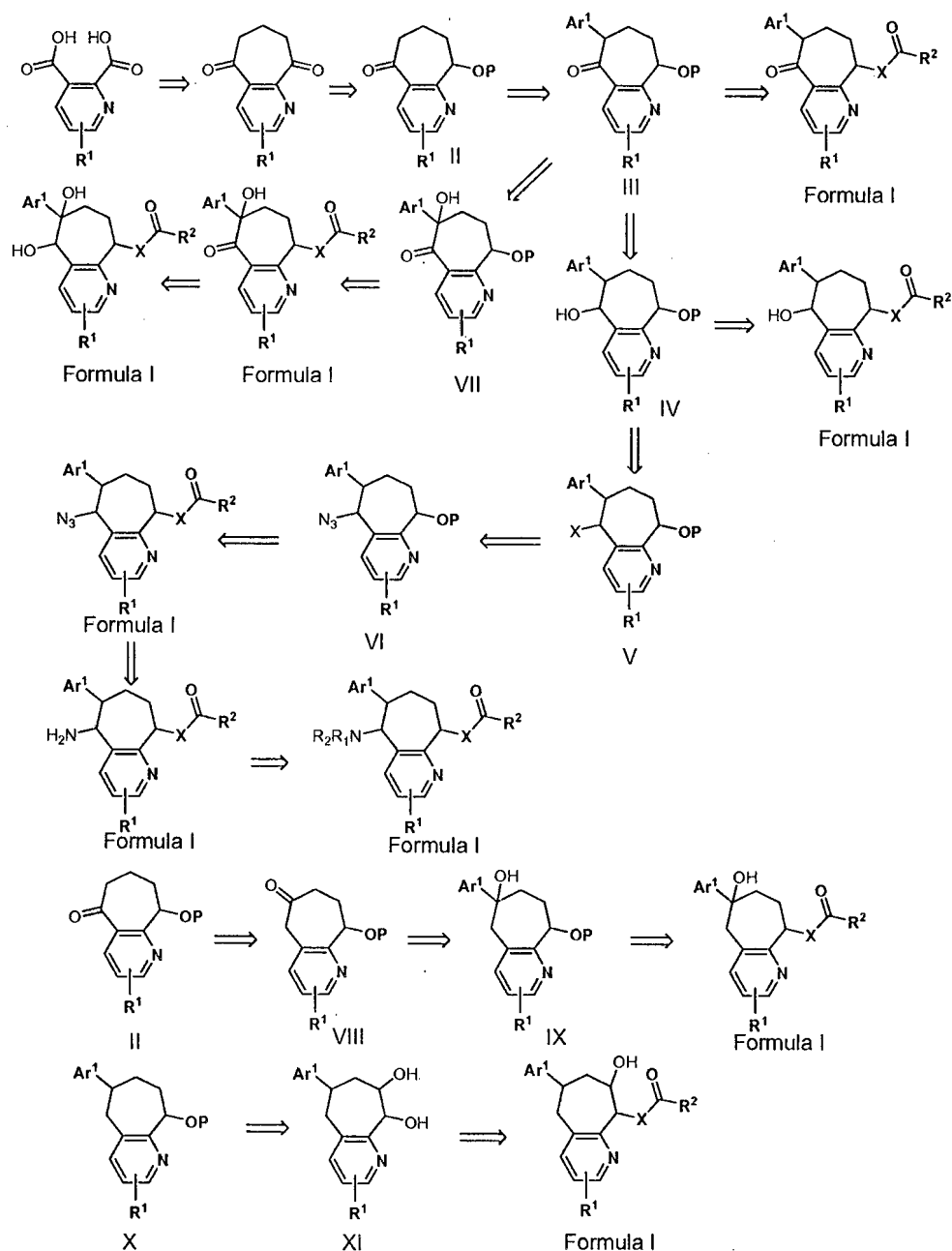
The compounds may be made by methods known in the art including those described below and including variations within the skill of the art. Some reagents and intermediates are known in the art. Other reagents and intermediates can be made by methods known in the art using readily available materials. The following methods are for illustrative purposes and are not intended to limit the scope of the invention. It will be appreciated by those skilled in the art that there are a number of methods available for the synthesis of these compounds and that their synthesis is not limited to the methods provided in the following examples. Variations of the compounds and the procedures to make them which are not illustrated are within the skill of the art. The variables describing general structural formulas and features in the synthetic schemes are distinct from and should not be confused with the variables

in the claims or the rest of the specification. These variables are meant only to illustrate how to make some of the compounds of the invention.

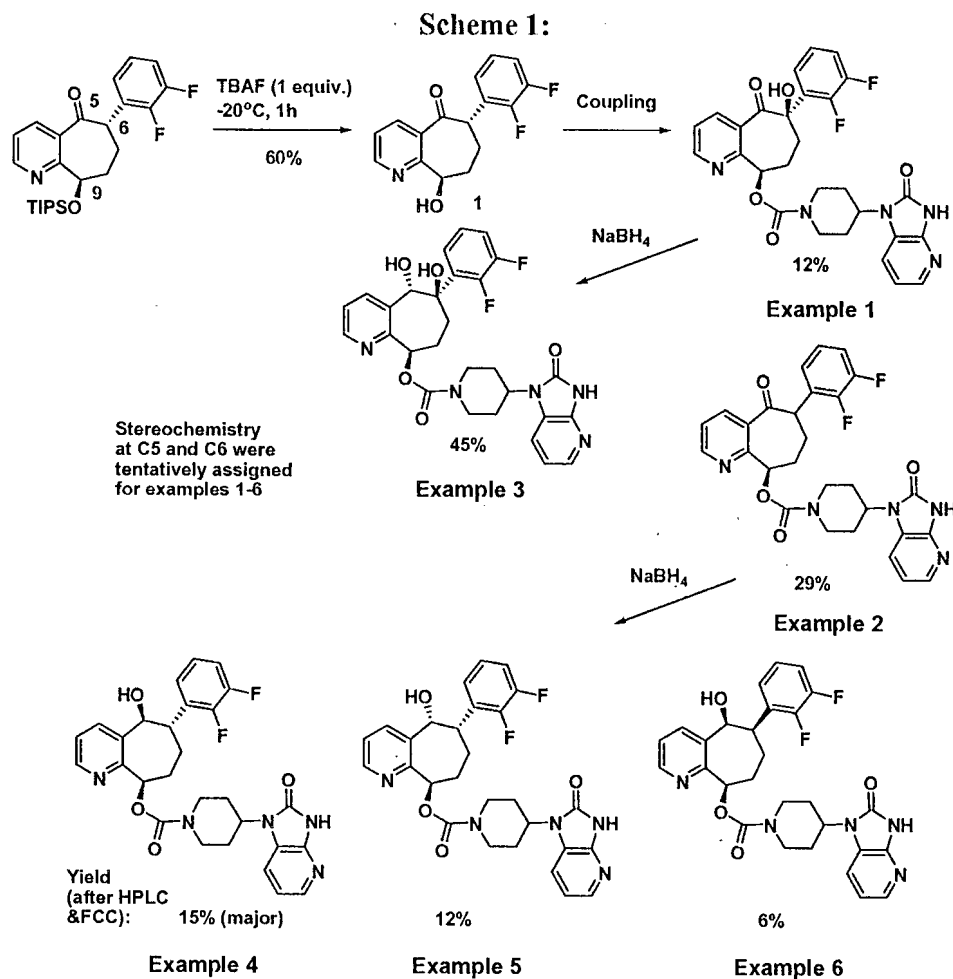
Abbreviations used in the schemes generally follow conventions used in the art. Chemical abbreviations used in the specification and examples are defined as follows: "NaHMDS" for sodium bis(trimethylsilyl)amide; "DMF" for N,N-dimethylformamide; "MeOH" for methanol; "NBS" for N-bromosuccinimide; "TFA" for trifluoroacetic acid; "LAH" for lithium aluminum hydride; "BOC", "DMSO" for dimethylsulfoxide; "h" for hours; "rt" for room temperature or retention time (context will dictate); "min" for minutes; "EtOAc" for ethyl acetate; "THF" for tetrahydrofuran; "EDTA" for ethylenediaminetetraacetic acid; "Et₂O" for diethyl ether; "DMAP" for 4-dimethylaminopyridine; "DCE" for 1,2-dichloroethane; "ACN" for acetonitrile; "DME" for 1,2-dimethoxyethane; "HOBt" for 1-hydroxybenzotriazole hydrate; "DIEA" for diisopropylethylamine, "Nf" for CF₃(CF₂)₃SO₂-; and "TMOF" for trimethylorthoformate.

Some Formula I compounds can be synthesized through the following general schemes. Previous known structure II could be arylated with various aryl bromide to generated III. III could be deprotected and further processed to keto analogs of formula I. The ketone group of III could be alpha-hydroxylated to VII, which could be further converted to hydroxylketone and diol derivatives of formula I. Alternatively, the ketone group of III could be reduced to the alcohol IV, which could be either directly converted to hydroxyl analogs of formula I, or converted to halogenated analogs V. V could be converted to halogenated intermediates V. Through azide intermediates VI, various azide, amine derivatives could be prepared. The ketone group of the previously-known II could be transposed to ketone intermediates VIII, and various Aryl groups could be added to generate intermediates IX, which could then be converted to hydroxyl analogs of formula I. Previously known structures X could be dehydrated and di-hydroxylated to intermediates XI, which could be converted to positional OH analogs of formula I.

General scheme:

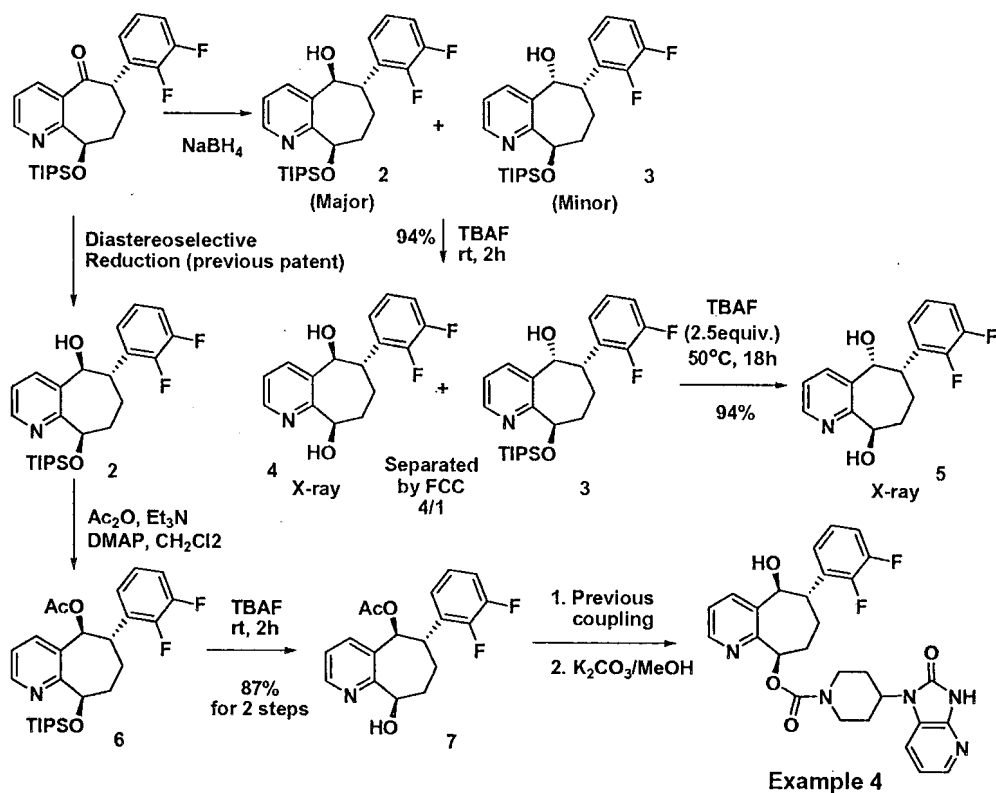


As shown in Scheme 1, after deprotection of a previously disclosed
 5 compound, intermediate 1 was generated, which under standard coupling conditions, generated two compounds, examples 1 and 2 (the hydroxyl group was likely generated through auto-oxidation of enol form with residual oxygen). The ketone groups of 1 and 2 were reduced to generate examples 3-6 after careful separation, purification and characterization.



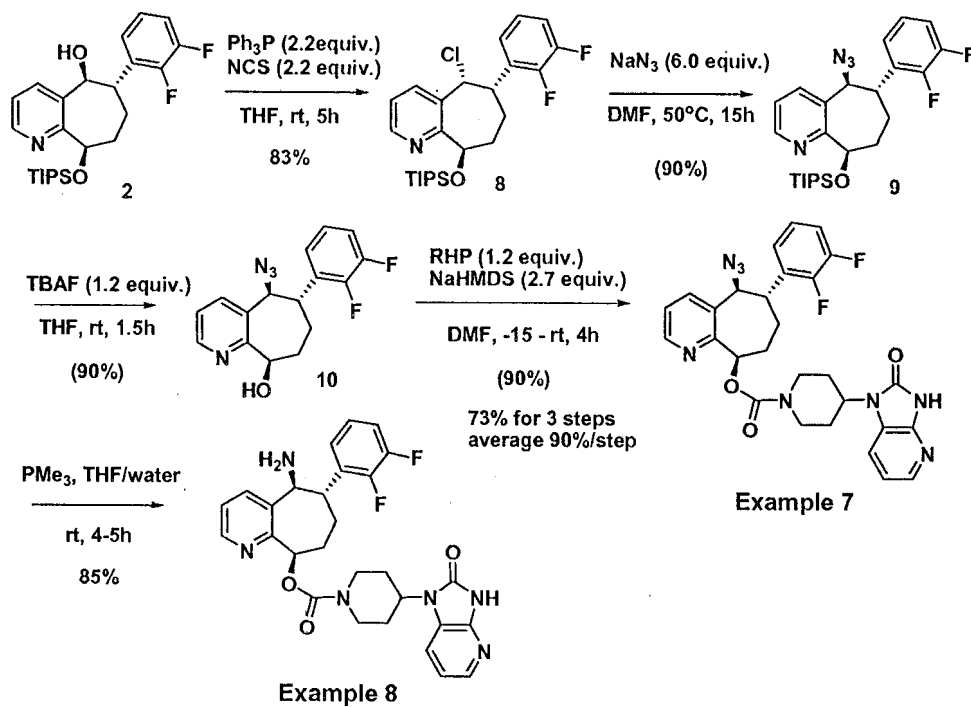
The stereochemistry of example 4 was proved and its stereospecific synthesis was achieved by experiments shown in Scheme 2. Simple reduction of the ketone with sodium borohydride produced two compounds, 2 and 3. Treatment of the mixture with TBAF at room temperature only deprotected the major component 2 to compound 4, which was easily separated from 3. Single crystals were obtained for x-ray analysis, where the cis-diol was confirmed. Treatment of 3 with TBAF under elevated temperature generated the trans-diol 5, whose structure was also confirmed by x-ray analysis. Diastereoselective reduction of the ketone group was achieved, and after acetate protection and TIPS deprotection, the intermediate 7 could be converted to example 4, whose spectroscopic properties matched that from previous non-stereospecific synthesis.

Scheme 2:



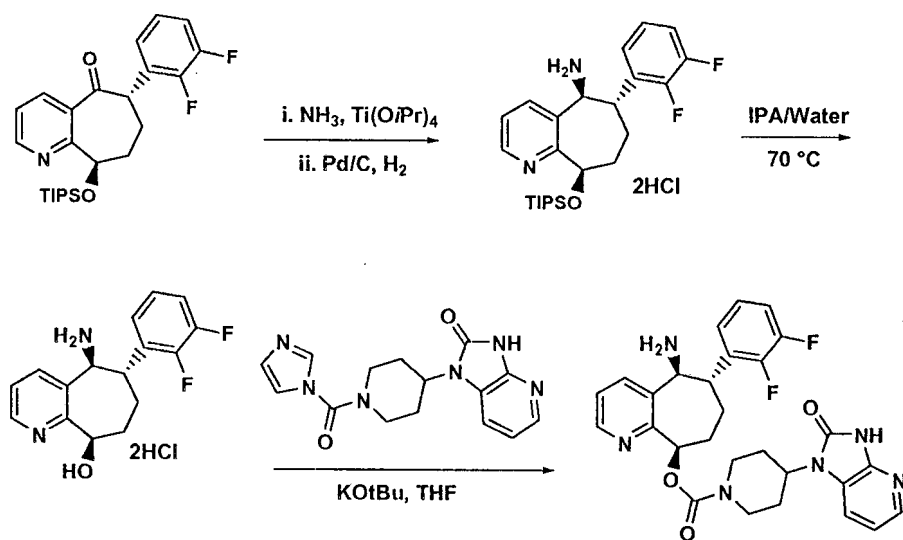
- 5 As shown in Scheme 3, compound 2 could be converted to the chloride 8 in 83% yield by treatment with triphenylphosphine and NCS. The chloride 8 could be converted to the azide intermediate 9. Compounds 8 and 9 are both single stereoisomers and the reactions likely went through double inversion at the hydroxyl-bearing carbon center. After deprotection with TBAF, compound 10 was obtained.
- 10 Then following a standard coupling reaction, example 7 was obtained in good yield. Treatment of the example 7 with triphenylphosphine in THF afforded the amino analog, example 8.

Scheme 3:



5 Scheme 3a illustrates an alternative synthesis of example 8.

Scheme 3a:

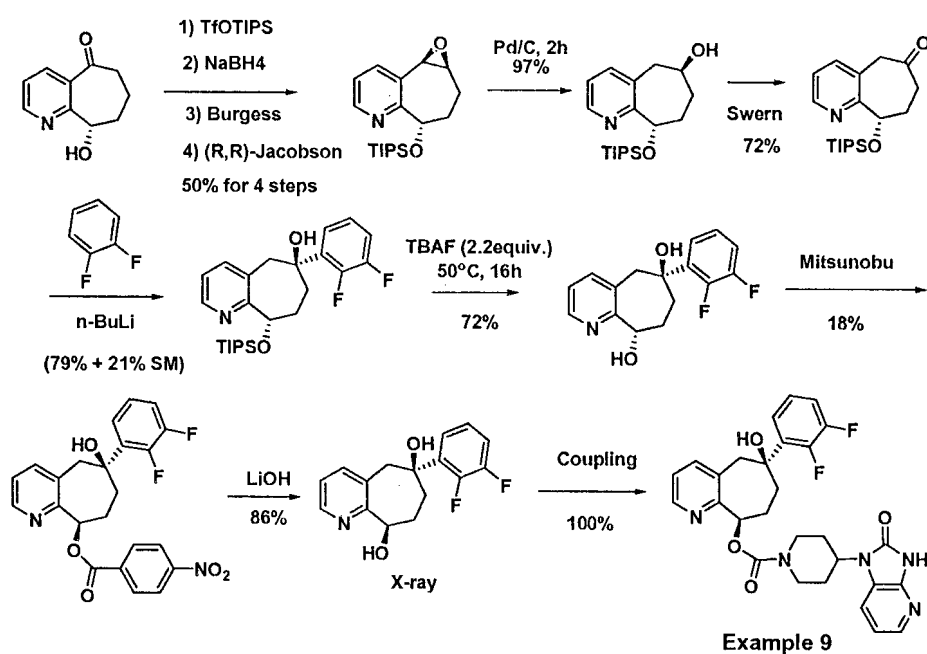


10 As shown in Scheme 4, a previously known (S)-hydroxyl ketone was converted to the chiral epoxide 11 in 4 steps with 50% overall yield. Hydrogenation

opened the epoxide to the alcohol 12 in 97% yield. Swern oxidation afforded ketone 13, which reacted with 2,3-difluorophenyl lithium to generate the tertiary alcohol 14 in 79% yield with some recovery of starting material. After deprotection by TBAF, the trans-diol was converted to the cis-diol 17 under Mitsunobu conditions through an ester intermediate 16. Single crystals of 17 were obtained and the relative stereochemistry of the cis-diol in 17 was confirmed by x-ray studies. Finally, compound 17 was converted to example 9 under standard coupling conditions in quantitative yield.

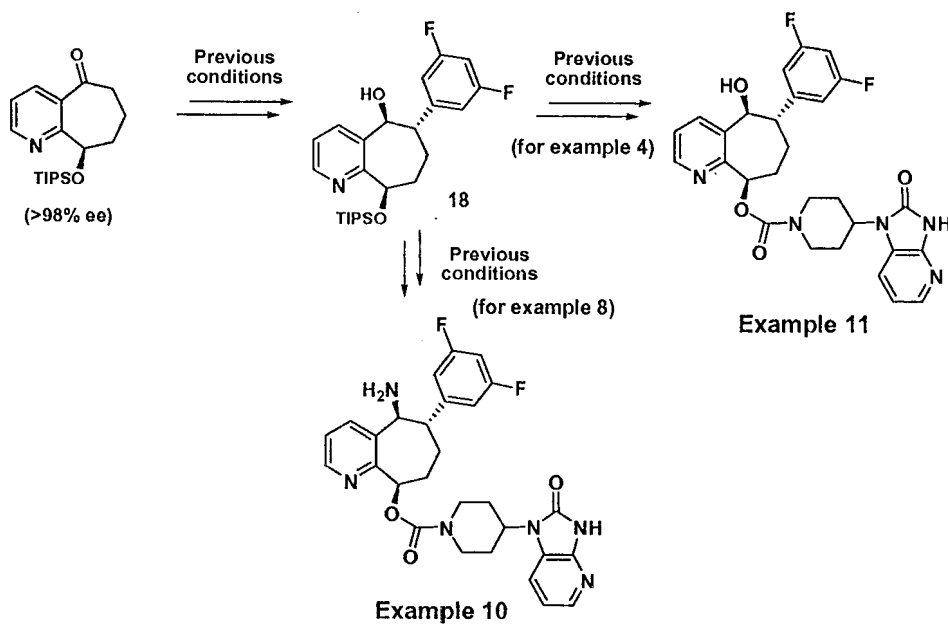
10

Scheme 4:



Variation of the aryl groups is exemplified in Scheme 5. Intermediate 18 was synthesized using previously described conditions. Synthesis of examples 10 and 11 were achieved following procedures described for examples 8 and 4, respectively, which are described in detail in the experimental section.

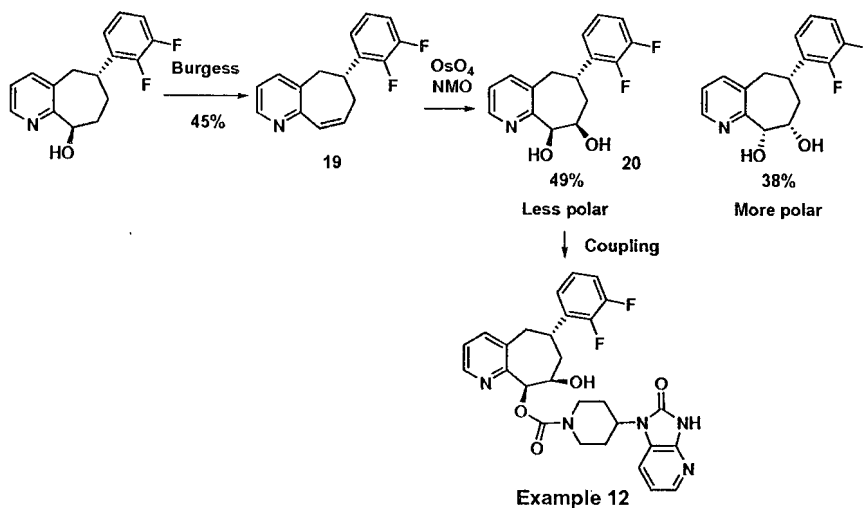
Scheme 5:



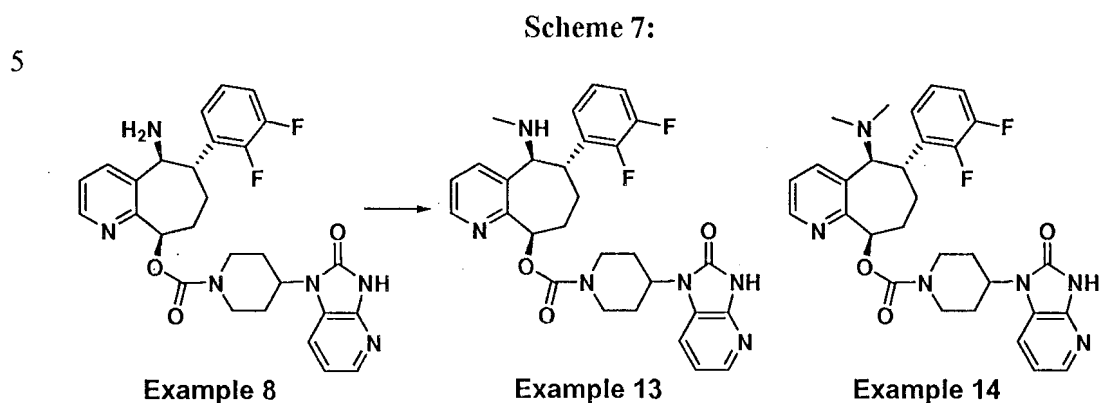
- 5 As depicted in scheme 6, compound 19 was obtained from the alcohol shown by treatment with Burgess Reagent. Standard di-hydroxylation afforded two separable diastereomeric diols, of which the less polar trans compound 20 was converted to the example 12.

10

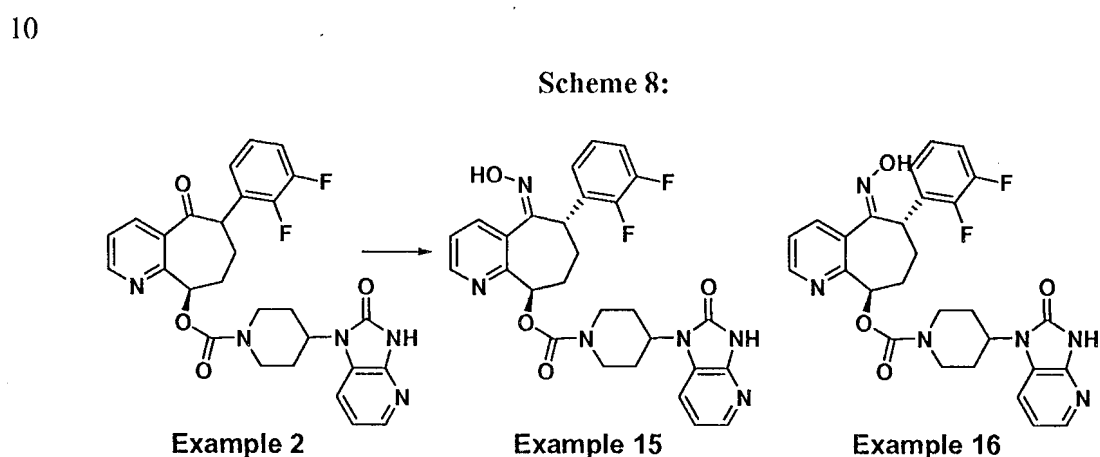
Scheme 6:



As shown in Scheme 7, mono- and bis-methylatedamine analogs were simply made by treating the amino analog example 8 with formaldehyde and NaBH₃CN.



Treatment of example 2 with hydroxylamine afforded the oxime products as shown in Scheme 8.

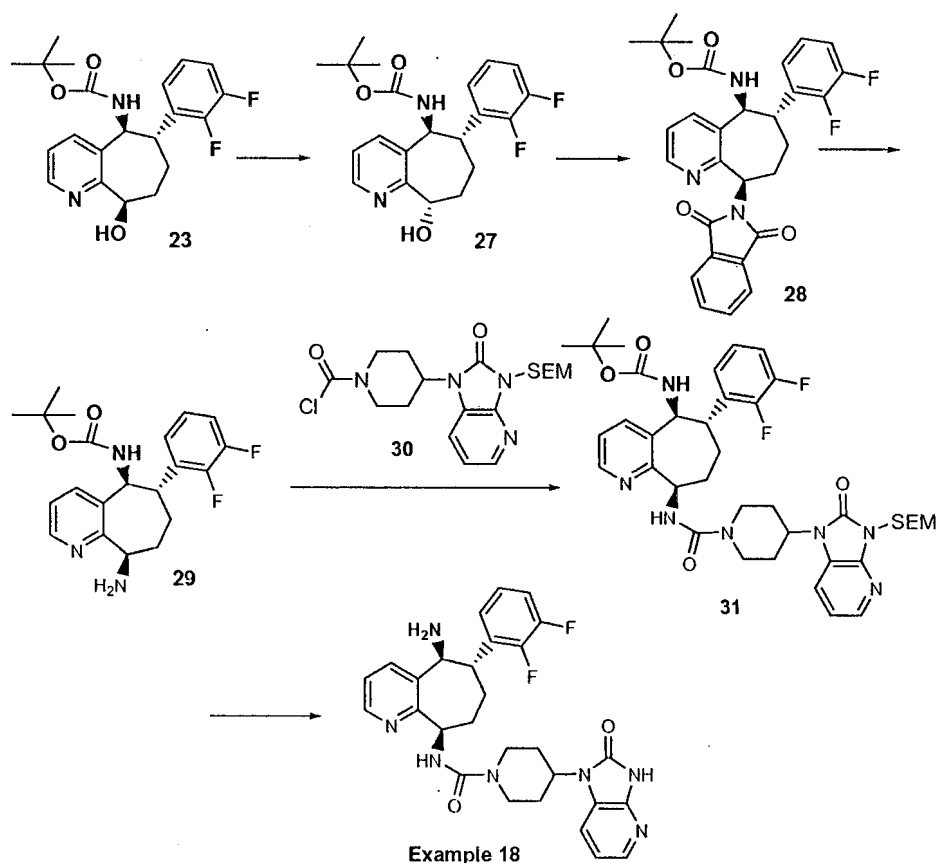


15 The azide group of intermediate 9 could be reduced to amine 21 and protected with Boc as shown in Scheme 9. After deprotection, the alcohol group can react with isocyanates such as 24, which was prepared in one step from known aniline 26, to afford carbamate intermediate 25. Upon deprotection, example 17 can be obtained.

[illegible]

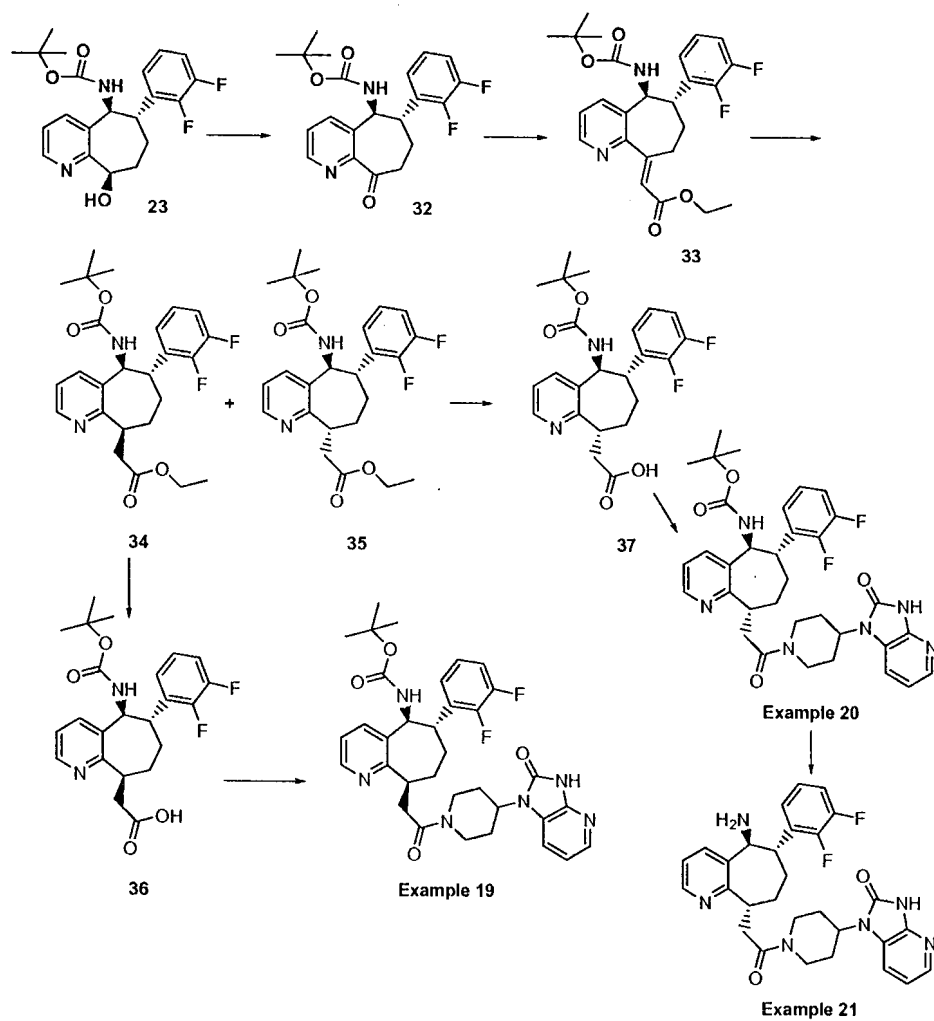
. 21

Scheme 10:



- 5 As indicated in Scheme 11, intermediate 23 could also be converted to the ketone intermediate 32 through Swern oxidation. The ketone was converted to the unsaturated ester 33 by Wittig reaction. Intermediate 33, after hydrogenation, afforded two separable isomers 34 and 35. Both 34 and 35 was hydrolyzed by aqueous LiOH to afford the intermediate acids 36 and 37, respectively.
- 10 After standard coupling conditions, intermediate 36 and 37 were converted to examples 19 and 20, respectively. Example 20 was converted to example 21 by treatment with TFA.

Scheme 11:



Biological Methods

In vitro pharmacology.

- 5 *Tissue Culture.* SK-N-MC cells were grown at 37 °C in 5% CO₂ as a monolayer in medium consisting of MEM with Earle's salts and L-glutamine (Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum (Invitrogen).

- 10 *Membrane Preparation.* Crude membranes were prepared from SK-N-MC cells expressing CGRP receptors. The cells were rinsed twice with phosphate-buffered saline (155 mM NaCl, 3.3 mM Na₂HPO₄, 1.1 mM KHYDROGENPO₄, pH 7.4), and incubated for 5-10 min. at 4 °C in hypotonic lysis buffer consisting of 10 mM Tris (pH 7.4) and 5 mM EDTA. The cells were transferred from plates to polypropylene tubes (16 x 100 mm) and homogenized using a polytron. Homogenates were
15 centrifuged at 32,000 x g for 30 min. The pellets were resuspended in cold hypotonic lysis buffer with 0.1% mammalian protease inhibitor cocktail (Sigma) and assayed for protein concentration. The SK-N-MC homogenate was aliquoted and stored at -80 °C.

- 20 *Radioligand Binding Assay.* The compounds of invention were solubilized and carried through serial dilutions using 100% DMSO. Aliquots from the compound serial dilutions were further diluted 25 fold into assay buffer (50 mM Tris-Cl pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 0.005% Triton X-100) and transferred (volume 50 µl) into 96 well assay plates. [¹²⁵I]-CGRP (GE Healthcare or Perkin-Elmer) was diluted to 72 pM in
25 assay buffer and a volume of 50 µl was added to each well. SK-N-MC membranes were thawed, diluted in assay buffer with fresh 0.1% mammalian protease inhibitor cocktail (Sigma), and re-homogenized. SK-N-MC homogenate (7 µg/well) was added in a volume of 100 µl. The assay plates were then incubated at room temperature for 2 h. Assays were stopped by addition of excess cold wash buffer (50
30 mM Tris-Cl pH 7.5, 0.1% BSA) immediately followed by filtration over glass fiber filters (Whatman GF/B) previously soaked in 0.5% PEI. Non-specific binding was defined with 1 µM beta-CGRP (Bachem). Protein bound radioactivity was

determined using a gamma or scintillation counter. The resulting data was analyzed using a four parameter competitive binding equation (XLfit v2.0) and the IC₅₀ was defined as the concentration of a compound of invention required to displace 50% of radioligand binding. Final assay concentration of [¹²⁵I]-CGRP was 18 pM. The mean Kd for [¹²⁵I]-CGRP is 25.4 pM. All compounds of invention were evaluated in at least two separate experiments. See table 1 for data summary.

Table 1. Human CGRP Binding

Example	Human CGRP Receptor IC ₅₀ (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

Pharmaceutical Compositions and Methods of Treatment

The compounds of Formula I inhibit the CGRP receptor. As such, they are useful for treating conditions or disorders associated with aberrant CGRP levels or
5 where modulating CGRP levels may have therapeutic benefit.

Accordingly, another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I with a pharmaceutically acceptable adjuvant, carrier, or diluent.

10

Compounds are generally given as pharmaceutical compositions comprised of a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, and a pharmaceutically acceptable carrier and may contain conventional excipients. A therapeutically effective amount is the amount needed to
15 provide a meaningful patient benefit as determined by practitioners in that art. Pharmaceutically acceptable carriers are those conventionally known carriers having acceptable safety profiles. Compositions encompass all common solid and liquid forms including capsules, tablets, lozenges, and powders as well as liquid suspensions, syrups, elixers, and solutions. Solid compositions may be formed in
20 timed or sustained released formulations. Compositions are made using common formulation techniques and conventional excipients (such as binding and wetting agents) and vehicles (such as water and alcohols).

Solid compositions are normally formulated in dosage units providing from
25 about 1 to about 1000 mg of the active ingredient per dose. Some examples of solid dosage units are 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg, and 1000 mg. Liquid compositions are generally in a unit dosage range of 1-100 mg/mL. Some examples of liquid dosage units are 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, and 100 mg/mL.

30

The invention encompasses all conventional modes of administration including oral, parenteral, intranasal, sublingual, and transdermal methods. Typically, the daily dose will be 0.01-100 mg/kg body weight daily. Generally, more

compound is required orally and less parenterally. The specific dosing regime, however, should be determined by a physician using sound medical judgement.

Inhibitors at the receptor level to CGRP are postulated to be useful in pathophysiologic conditions where excessive CGRP receptor activation has occurred. Some of these include neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, migraine, cluster headache and other headaches, thermal injury, circulatory shock, menopausal flushing, and asthma. CGRP receptor activation has been implicated in the pathogenesis of migraine headache (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.). Serum levels of CGRP are elevated during migraine (Goadsby P. J. et al. *Ann. Neurol.* 1990, 28, 183-7) and treatment with anti-migraine drugs returns CGRP levels to normal coincident with alleviation of headache (Gallai V. et al. *Cephalalgia* 1995, 15, 384-90). Migraineurs exhibit elevated basal CGRP levels compared to controls (Ashina M. et al., *Pain* 2000, 86(1-2), 133-8). Intravenous CGRP infusion produces lasting headache in migraineurs (Lassen L.H. et al. *Cephalalgia.* 2002, 22(1), 54-61). Preclinical studies in dog and rat report that systemic CGRP blockade with the peptide antagonist CGRP(8-37) does not alter resting systemic hemodynamics nor regional blood flow (Shen, Y-T. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 298, 551-8). Thus, CGRP-receptor antagonists may present a novel treatment for migraine that avoids the cardiovascular liabilities of active vasoconstriction associated with non-selective 5-HT_{1B/1D} agonists, "triptans" (e.g., sumatriptan).

Another aspect of the invention is a method of inhibiting the CGRP receptor comprising contacting the CGRP receptor with a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the invention is a method for treating conditions associated with aberrant levels of CGRP comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula I to a patient.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment of conditions related to aberrant levels of CGRP.

5 Another aspect of the invention is a method of treating migraine or headache.

Another aspect of the invention relates to a method of treating inflammation (particularly neurogenic inflammation), pain, thermal injury, circulatory shock, diabetes, Reynaud's syndrome, peripheral arterial insufficiency, subarachnoid/ cranial
10 hemorrhage, tumor growth, flushing associated with menopause and other conditions the treatment of which can be effected by the antagonism of the CGRP receptor by the administration of pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula (I) as defined herein.

15 Another aspect of the invention relates to methods selected from the group consisting of (a) immune regulation in gut mucosa (b) protective effect against cardiac anaphylactic injury (c) stimulating or preventing interleukin-1b(IL-1b)-stimulation of bone resorption (d) modulating expression of NK1 receptors in spinal neurons and (e) airway inflammatory diseases and chronic obstructive pulmonary
20 disease including asthma. See (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, Germany. Digestion (2002), 66(4), 197-203; (b) Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on
25 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
30 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 neurokinin I 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, Ryozi; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. 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, Berlin, Germany. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; and (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.

Another aspect of this invention relates to a method of treatment using combinations of Formula I compounds with one or more agents selected from the group consisting of COX-2 inhibitors, NSAIDS, aspirin, acetaminophen, triptans, ergotamine and caffeine for the treatment of migraine.

"Migraine," "headache," and related terms are as understood by medical practitioners. Migraine encompasses all classes of migraine including common, classic, cluster, fulgurating, hemiplegic, ophthalmoplegic, and ophthalmic.

30

"Therapeutically effective" means there is a meaningful patient benefit as understood by medical practitioners.

"Patient" means a person who may benefit from treatment as determined by medical practitioners.

DESCRIPTION OF SPECIFIC EMBODIMENTS

5

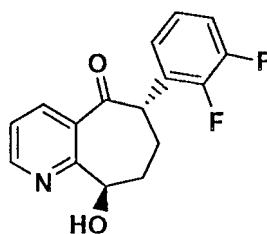
Abbreviations generally follow conventions used in the art. Chemical abbreviations used in the specification and Examples are defined as follows: "NaHMDS" for sodium bis(trimethylsilyl)amide; "DMFE" for N,N-dimethylformamide; "MeOH" for methanol; "NBS" for N-bromosuccinimide; "TFA" for trifluoroacetic acid; "LAH" for lithium aluminum hydride; "BOC", "DMSO" for dimethylsulfoxide; "h" for hours; "rt" for room temperature or retention time (context will dictate); "min" for minutes; "EtOAc" for ethyl acetate; "THF" for tetrahydrofuran; "EDTA" for ethylenediaminetetraacetic acid; "Et₂O" for diethyl ether; "DMAP" for 4-dimethylaminopyridine; "DCE" for 1,2-dichloroethane; "ACN" for acetonitrile; "DME" for 1,2-dimethoxyethane; "HOBt" for 1-hydroxybenzotriazole hydrate; "DIEA" for diisopropylethylamine, "Nf" for CF₃(CF₂)₃SO₂-; and "TMOF" for trimethylorthoformate.

Abbreviations as used herein, are defined as follows: "1 x" for once, "2 x" for twice, "3 x" for thrice, "°C" for degrees Celsius, "eq" for equivalent or equivalents, "g" for gram or grams, "mg" for milligram or milligrams, "L" for liter or liters, "mL" or "ml" for milliliter or milliliters, "μL" for microliter or microliters, "N" for normal, "M" for molar, "mmol" for millimole or millimoles, "min" for minute or minutes, "h" for hour or hours, "rt" for room temperature, "RT" for retention time, "atm" for atmosphere, "psi" for pounds per square inch, "conc." for concentrate, "sat" or "sat'd" for saturated, "MW" for molecular weight, "mp" for melting point, "ee" for enantiomeric excess, "MS" or "Mass Spec" for mass spectrometry, "ESI" for electrospray ionization mass spectroscopy, "HR" for high resolution, "HRMS" for high resolution mass spectrometry, "LCMS" for liquid chromatography mass spectrometry, "HPLC" for high pressure liquid chromatography, "RP HPLC" for reverse phase HPLC, "TLC" or "tlc" for thin layer chromatography, "NMR" for nuclear magnetic resonance spectroscopy, "¹H" for proton, "δ" for delta, "s" for

singlet, "d" for doublet, "t" for triplet, "q" for quartet, "m" for multiplet, "br" for broad, "Hz" for hertz, and " α ", " β ", "R", "S", "E", and "Z" are stereochemical designations familiar to one skilled in the art.

- 5 Proton magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Bruker AC 300 or AC 500. All spectra were determined in the solvents indicated and chemical shifts are reported in δ units downfield from the internal standard tetramethylsilane (TMS) and interproton coupling constants are reported in Hertz (Hz). Splitting patterns are designated as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad peak. Low resolution mass spectra (MS) and the apparent molecular (MH^+) or (M-H^+) was determined on a Micromass platform. Elemental analyses are reported as percent by weight. The products were purified by Prep HPLC using the column YMC S5 ODS (30 x 100 mm) at a flow rate of 40.0 mL/min and gradient time of 8.0 min. starting from solvent composition of 40% methanol-60% water-0.1% TFA and ending with solvent composition 95% methanol-5% water-0.1% TFA. The products were analyzed by a HPLC instrument using an XTERA column (3.0 x 50 mm S7) starting from solvent A (10% methanol – 90% water – 0.1% trifluoroacetic acid (TFA)) and reaching solvent B (10% water – 90% methanol – 0.1% TFA) over a gradient time of 2 min. The flow rate is 5 mL/min. and retention time (R_f) of product was measured at 220 nm wavelength.

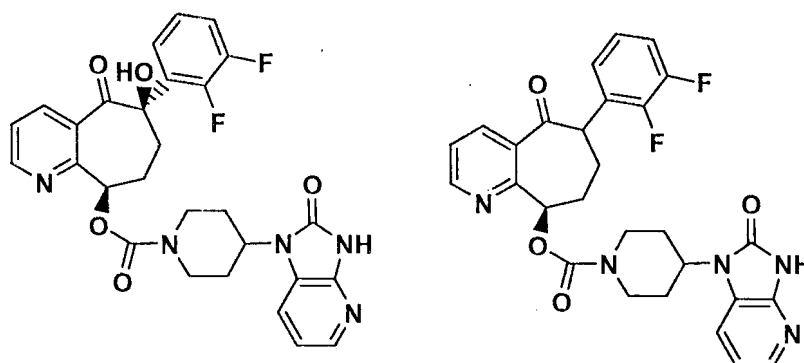
Intermediate 1



- 25 (6*S*,9*R*)-6-(2,3-Difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-one. In a 250 mL round-bottom flask was dissolved (9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-one (0.218 g, 0.49 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) to give a colorless solution. After cooling to -15°C (ice-methanol bath) under nitrogen, TBAF

(0.490 mL, 0.490 mmol) was added, and the resulting bright yellow solution was stirred at -15°C for 1h (12:00pm). It was quenched with sodium bicarbonate solution and diluted with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers was washed with brine, dried and concentrated to give a tan oil. FCC (25g silica gel column) up to 100% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (112mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 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, 4 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -138.24 - -138.07 (m, 1 F) -140.70 - -140.50 (m, 1 F).

Example 1, 2



15

(6*R*, 9*R*)-6-(2,3-Difluorophenyl)-6-hydroxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 1) and (9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 2). In an oven-dried 100 mL round-bottom flask, (6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-one (112.45 mg, 0.389 mmol) (azeotroped with dry benzene) and 4-nitrophenyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (224 mg, 0.583 mmol) was suspended in dimethylformamide (3 mL). After cooling to -15°C (ice-methanol bath), NaHMDS

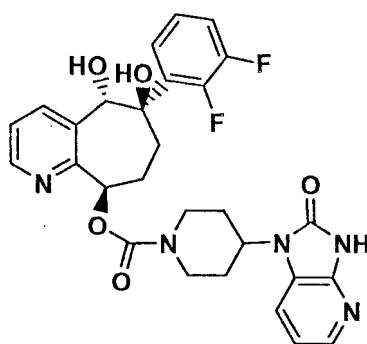
25

(1.555 mL, 1.555 mmol) was added dropwise (10:30am). The resulting yellow solution was stirred under nitrogen at -15°C for 1h (warmed up to -10°C, turned to deep red solution/suspension). After another 30 min (warmed to -5°C), the reaction was quenched with sodium bicarbonate solution and diluted with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a yellow oil. Purification by FCC up to 10% methanol/methylene chloride afforded the desired product (example 2, 60mg, 29%, a mixture of diastereomers) as well as an oxidized product (example 1, 25.5mg, 12%, a single diastereomer), both as white solids.

Example 2: MS(ESI)[M+H⁺] = 534.40; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 11.35 (br. s., 1 H) 8.76 (br. s., 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, 4 H) 6.20 (br. s., 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.24 - 4.51 (m, 2 H) 4.12 (q, *J*=7.22 Hz, 1 H) 2.75 - 3.17 (m, 2 H) 2.02 - 2.68 (m, 6 H) 1.89 (br. s., 2 H).

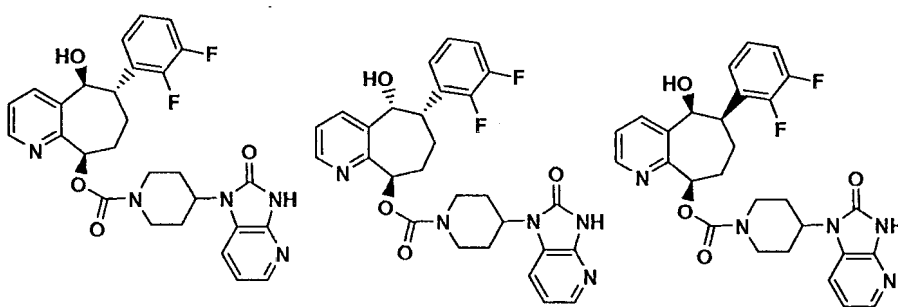
Example 1: MS(ESI)[M+H⁺] = 550.43; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.77 (br. s., 1 H) 8.72 (br. s., 1 H) 8.06 (d, *J*=5.04 Hz, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 1 H) 7.32 - 7.53 (m, 3 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 6.99 (br. s., 1 H) 6.22 (br. s., 1 H) 4.40 (br. s., 4 H) 2.94 (d, *J*=17.88 Hz, 2 H) 2.66 (t, *J*=14.35 Hz, 2 H) 2.10 - 2.52 (m, 4 H) 1.89 (d, *J*=11.33 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -135.79 - -135.42 (m, 1 F) -138.22 (d, *J*=18.96 Hz, 1 F).

Example 3



- (5*S*, 6*R*, 9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5,6-dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (6*R*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6-hydroxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 1, 25.5 mg, 0.046 mmol) in methanol (1 mL) to give a colorless solution. Sodium borohydride (3.51 mg, 0.093 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. LCMS indicated complete conversion to a more polar compound. The mixture was concentrated and directly purified by prep-HPLC. Saturated sodium bicarbonate was added to basify the solution and the volatile components were removed under high vacuum. The remaining solids were repeatedly washed with methylene chloride and filtered. The solution was concentrated to give a white solid (12.2mg, 45%). The compound was a single diastereomer, but the relative stereochemistry was not established. MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 552.44; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.36 (br. s., 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, 3 H) 6.14 (br. s., 1 H) 4.96 (br. s., 1 H) 4.56 (br. s., 1 H) 4.41 (br. s., 2 H) 3.71 - 3.94 (m, 1 H) 2.98 (br. s., 2 H) 2.50 (br. s., 1 H) 2.33 (br. s., 3 H) 1.90 (br. s., 5 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm - 135.86, -138.16.

Example 4, 5, 6



44

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 4); (5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 5); and (5*S*,6*R*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (44.4 mg, 0.083 mmol) (example 2) in methanol (1 mL) to give a colorless solution. Sodium borohydride (6.30 mg, 0.166 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. LCMS indicated complete conversion to three components (presumably diastereomers), all with desired MW (M+H = 536). The mixture was concentrated and directly purified by prep-HPLC (0.1%TFA-methanol-water system) to afford three compounds (order of elution: example 4>5>6, only pure fractions collected). Direct concentration (acidic solution) under high vacuum gave some decomposition (by LCMS and NMRs). They were individually treated with sodium bicarbonate and concentrated to dryness. The residues were repeatedly washed with methylene chloride to obtain the individual free bases. They were then individually purified by FCC (a gradient up to 10% methanol/methylene chloride) to afford the products example 4 (6.7mg, 14%), example 5 (5.5mg, 12%), and example 6 (3.0mg, 6%) as white solids. The relative stereochemistry was not strictly assigned.

Example 4: ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.21 (br. s., 1 H) 8.52 (d, *J*=3.53 Hz, 1 H) 7.97 - 8.16 (m, 2 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 6.90 - 7.22 (m, 4 H) 5.97 (d, *J*=10.32 Hz, 1 H) 5.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H) 4.26 - 4.74 (m, 3 H) 2.55 - 3.29 (m, 3 H) 2.18 - 2.49 (m, 4 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 1.59 - 2.02 (m, 4 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -137.26 - -136.84 (m, 1 F) -142.46 - -142.13 (m, 1 F).

Example 5: ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.04 (br. s., 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.78, 1.26 Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 1 H) 7.66 (d, *J*=6.55 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J*=7.43, 4.91 Hz, 3 H) 7.03 - 7.17 (m, 2 H) 6.91 - 7.03 (m, 1 H) 6.25 (d, *J*=5.79 Hz, 1

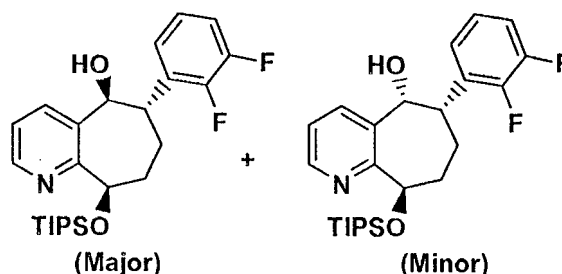
H) 4.80 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 4.18 - 4.66 (m, 3 H) 3.38 - 3.58 (m, 2 H) 3.02 (d, $J=6.29$ Hz, 2 H) 2.68 (d, $J=13.60$ Hz, 2 H) 2.05 - 2.45 (m, 3 H) 1.93 (br. s., 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm -138.28 (m, 1 F) 143.94 (m, 1 F).

Example 6: ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 9.47 (br. s., 1 H) 8.50

5 (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, 3 H) 7.04 - 7.15 (m, 3 H) 7.00 (dd, $J=7.55, 5.29$ Hz, 1 H) 6.58 (br. s., 1 H) 4.85 (s, 1 H) 4.61 (br. s., 3 H) 3.36 (br. s., 1 H) 2.55 - 3.15 (m, 3 H) 2.35 (br. s., 1 H) 1.83 - 2.04 (m, 3 H) 1.57 - 1.80 (m, 4 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm -138.49 (br. s., 1 F) -144.30 (m, 1 F).

10

Intermediates 2, 3

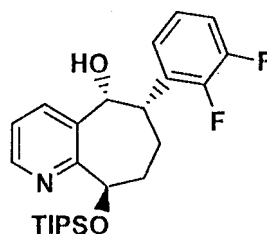


15 (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-ol and (5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-ol. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-one (510 mg, 1.144 mmol) (mainly trans isomer) in methanol (5 mL) to give a colorless solution.

20 Sodium borohydride (87 mg, 2.29 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1h. LCMS indicated complete conversion. Methanol was removed in vacuo and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried, and

25 concentrated to give a light yellow oil (492mg, 96%).

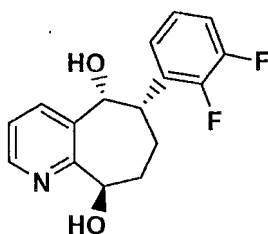
Intermediate 4



- (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-5,9-diol. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-5-ol (mixture of intermediates 2 and 3, 224.3 mg, 0.501 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL) to give a colorless solution. TBAF (0.752 mL, 0.752 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2h. LCMS indicated complete conversion of major component while the minor one did not change. Tetrahydrofuran was removed in vacuo and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried with Sodium sulfate, and concentrated to give a tan oil. FCC up to 50% ethyl acetate/hexane afforded intermediate 3 unchanged (38mg, 17%) as a white crystalline solid, and intermediate 4 (95mg, 65%) as a colorless oil (solidified upon standing). Intermediate 4 was further crystallized and single crystals were obtained. Its relative stereochemistry was proven by x-ray studies.
- Intermediate 3: MS(ESI)[M+H⁺] = 448.43; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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 (br. s., 1 H) 5.81 (br. s., 1 H) 5.38 (d, *J*=4.78 Hz, 1 H) 3.93 (br. s., 1 H) 2.59 (br. s., 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, 3 H) 1.02 - 1.08 (m, 9 H) 0.93 - 1.00 (m, 9 H).
- Intermediate 4: MS(ESI)[M+H⁺] = 292.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 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 (br. s., 1 H) 2.17 - 2.38 (m, 2 H) 2.04 - 2.13 (m, 1 H) 1.39 - 1.58 (m, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -137.35 - -

136.88 (m, 1 F) -142.50 - -142.13 (m, 1 F); ¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 157.58 (s, 1 C) 150.05 - 152.35 (dd, *J* = 12.5 and 199 Hz, 1 C) 147.63 - 149.87 (dd, *J* = 13.0 and 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 (br. s., 1 C) 122.74 (s, 1 C) 115.75 (d, *J*=16.96 Hz, 1 C) 71.37 (s, 1 C) 71.12 (s, 1 C) 46.21 (br. s., 1 C) 35.70 (s, 1 C) 32.83 (s, 1 C).

Intermediate 5



10

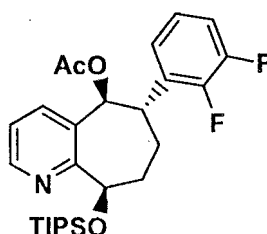
((5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine-5,9-diol. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-ol (91 mg, 0.203 mmol) (intermediate 3) in tetrahydrofuran (2 mL) to give a colorless solution. TBAF (0.407 mL, 0.407 mmol) was added, and the mixture was heated at 50°C overnight for 16h. LCMS showed complete conversion. The mixture was diluted with ethyl acetate and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a tan oil. FCC up to 50% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (55.5mg, 94%) as a white crystalline solid. Intermediate 5 was further crystallized and single crystals were obtained. Its relative stereochemistry was established by x-ray studies.

MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 292.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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 (br. s., 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 (br. s., 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -138.73 - -138.11 (m, 1 F) - 144.45 - -144.03 (m, 1 F); ¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 160.75

(s, 1 C) 149.14 - 151.82 (dd, $J = 14.0$ and 246 Hz, 1 C) 146.49 - 149.15 (dd, $J = 12.0$ and 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) 77.94 (s, 1 C) 70.62 (s, 1 C) 40.42 (s, 1 C) 36.62 (s, 1 C) 26.81 (s, 1 C).

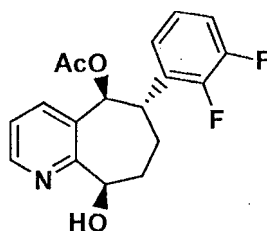
5

Intermediate 6



- 10 *(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-yl acetate.* In a 250 mL round-bottom flask was dissolved (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ol (1.004 g, 2.243 mmol) in methylene chloride (20 mL) to give a colorless solution. Acetic anhydride (0.423 mL, 4.49 mmol) and triethylamine (0.938 mL, 6.73 mmol) were added, followed by DMAP
- 15 (0.055 g, 0.449 mmol). The mixture was stirred at room temperature under nitrogen. 2h: LCMS showed complete conversion. It was quenched with Sodium bicarbonate solution and diluted with ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give a colorless oil (100%), which was directly carried onto next reaction without further purification and
- 20 characterization. MS(ESI)[$M+H^+$] = 490.26.

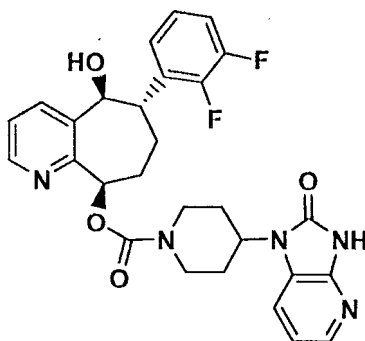
Intermediate 7



25

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-yl acetate. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-yl acetate (1098 mg, 2.243 mmol) (azeotroped with dry
 5 benzene) in tetrahydrofuran (20 mL) to give a colorless solution. TBAF (2.69 mL, 2.69 mmol) was added, and the resulting light yellow solution was stirred at room temperature for 2h (8:30am). LCMS indicated complete conversion.
 Tetrahydrofuran was removed in vacuo and the residue was diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine,
 10 dried, and concentrated to give a colorless oil. Purification by FCC up to 70% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (648mg, 87% for 2 steps) as a colorless oil. MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 334.21; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 6.20 (d, *J*=10.32 Hz, 1 H) 5.95 (br. s., 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, 3 H) 1.48 - 1.63 (m, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 168.96 (s, 1 C) 157.96 (s, 1 C) 149.66 - 151.75 (d, *J* = 12.6 and 199 Hz, 1 C) 147.21 - 149.29 (d, *J* = 13 and 198 Hz, 1 C) 146.00 (s, 2 C) 133.43 (s, 1 C) 132.23 (d, *J*=11.56 Hz, 1 C) 131.99 (s, 2 C) 123.90 - 124.24 (m, 2 C) 122.89 (br. s., 1 C) 122.66 (s, 2 C) 115.36 (d, *J*=16.95 Hz, 2 C) 72.77 (s, 2 C) 71.14 (s, 3 C) 42.12 (br. s., 1 C) 35.66 (s, 2 C) 32.68 (s, 2 C) 20.28 (s, 2 C); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -138.20 - -137.93 (m, 1 F) -143.38 - -143.16 (m, 1 F).

Example 4

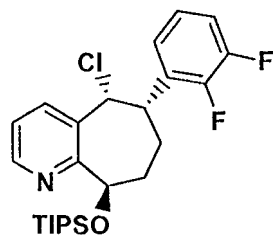


25

50

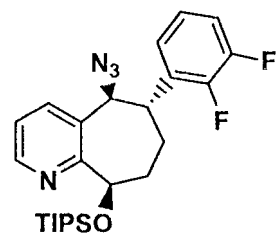
(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 4). In an oven-dried 100 mL round-bottom flask was suspended (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-yl acetate (96.7 mg, 0.290 mmol) (azeotroped with dry benzene) and 4-nitrophenyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (167 mg, 0.435 mmol) in dimethylformamide (3 mL) under nitrogen. After cooling to -15°C (ice-methanol bath), NaHMDS (0.870 mL, 0.870 mmol) was added dropwise. The resulting dark-red solution was stirred under nitrogen at -15°C ~ 0°C for 1h. LCMS showed desired product and possible over-hydrolysed product. After another 1h at room temperature, complete hydrolysis was not yet achieved. The reaction was quenched with sodium bicarbonate solution and volatiles were removed. The mixture was diluted with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a yellow oil. Purification by FCC up to 10% methanol/methylene chloride afforded the acetate-protected product (2nd peak, 51mg, 30%, not pure) as well as the target alcohol (3rd peak, 20mg, 13%). In a 250 mL round-bottom flask was (5S,6S,9R)-5-acetoxy-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (51 mg, 0.088 mmol) (acetate protected product from above) in methanol (1 mL) to give a colorless solution. Potassium carbonate (122 mg, 0.883 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1h. LCMS indicated complete conversion. Methanol was removed in vacuo. The residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated (no product in aqueous layer by LCMS). The organic layer was washed with brine, dried, and concentrated to give a white solid. Purification by FCC up to 10% methanol/methylene chloride afforded the desire product (28mg, 56%) as a light yellow solid. ¹H and ¹⁹F NMR spectra were obtained and matched that of example 4.

Intermediate 8



(5R,6S,9R)-5-chloro-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine. In an oven-dried 250 mL round-bottom flask was suspended NCS (0.751 g, 5.62 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL). Triphenylphosphine (1.475 g, 5.62 mmol) was added. After stirring under nitrogen for 5min, (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ol (1.007 g, 2.250 mmol) was added in one portion to the gray suspension. The resulting reddish suspension was stirred at room temperature. The solids gradually dissolved to give a tan solution. After 5h, LCMS indicated complete conversion. Tetrahydrofuran was removed in vacuo and the remaining red oil was directly purified by ISCO (240g silica column) up to 60% ethyl acetate/hexane. Pure ethyl acetate eluted the non polar component and the product was eluted by 10% methanol (with 2.0M NH₄OH) in Methylene chloride. The product fractions were combined and re-purified by FCC up to 50% Ethyl acetate/hexane to afford the desired product as a colorless oil (869mg, 83%). MS(ESI)[M+H⁺] = 466.22; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 8.55 (d, *J*=3.53 Hz, 1 H) 7.63 (br. s., 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 (br. s., 3 H) 2.09 - 2.20 (m, 1 H) 1.14 - 1.23 (m, 3 H) 1.04 - 1.14 (m, 9 H) 1.01 (d, *J*=7.30 Hz, 9 H).

Intermediate 9



52

(5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5*R*,6*S*,9*R*)-5-chloro-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine (566 mg, 1.214 mmol) in

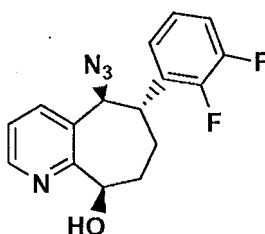
5 dimethylformamide (5 mL) to give a colorless solution. Sodium azide (474 mg, 7.29 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 2.5h. LCMS indicated only partial reaction. The mixture was heated at 50°C overnight. After 15h, LCMS indicated complete conversion with some elimination product. The mixture was diluted with water and ethyl acetate. The layers were

10 separated. The organic layer was washed with brine, dried, and concentrated to give a colorless oil. The crude product was carried onto the next reaction without further purification and characterization. Smaller scale purification afforded an analytical sample: MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 473.27; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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

15 H) 6.89 (br. s., 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, 4 H) 1.16 - 1.30 (m, 3 H) 0.98 - 1.15 (m, 18 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -137.68 - -137.36 (m, 1 F) -141.78 - -141.54 (m, 1 F).

20

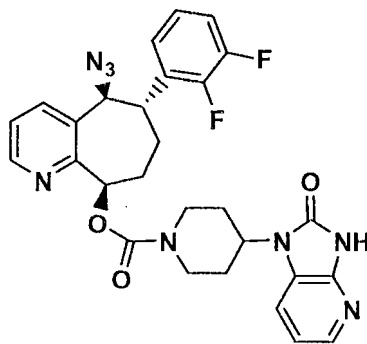
Intermediate 10



(5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-ol. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine (0.732 g, 1.549 mmol) (crude) in tetrahydrofuran (8 mL) to give a colorless solution. TBAF (1.859 mL, 1.859 mmol) was added, and the resulting light yellow solution was stirred at room temperature for

1.5h. LCMS indicated complete conversion. Tetrahydrofuran was removed and the residue was diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried, and concentrated to give a light yellow oil. Purification by FCC up to 60% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (crude weight: 480mg) as a colorless oil. Smaller scale purification afforded an analytical sample: MS(ESI)[M+H⁺] = 317.22; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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 (br. s., 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); ¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 158.48 (s, 1 C) 152.19 - 149.87 (dd, *J*=13.10 and 221Hz, 1 C) 149.72 - 147.42 (dd, *J*=13.87 and 219 Hz, 1 C) 146.16 (s, 3 C) 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 (br. s., 1 C) 122.89 (s, 2 C) 115.98 (d, *J*=17.73 Hz, 2 C) 70.94 (s, 3 C) 65.67 (s, 1 C) 45.43 (br. s., 1 C) 35.71 (s, 3 C) 33.45 (s, 2 C); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -137.55 - -137.20 (m, 1 F) -142.28 - -141.89 (m, 1 F).

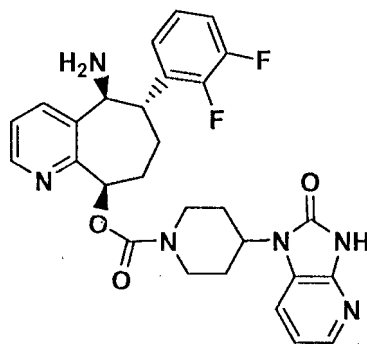
Example 7



(5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-ol (0.490 g, 1.549 mmol) (azeotroped with dry benzene) and

4-nitrophenyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (0.713 g, 1.859 mmol) in dimethylformamide (8 mL) to give a light yellow suspension under nitrogen. After cooling to -15°C (ice-methanol bath), NaHMDS (4.18 mL, 4.18 mmol) was added dropwise. The resulting tan solution was stirred under nitrogen at -10°C ~ 0°C for 2h and at room temperature for 2h. LCMS showed complete conversion. The reaction was quenched with sodium bicarbonate solution. The mixture was diluted with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a tan oil. Purification by FCC up to 8% methanol/methylene chloride afforded the desired product (major peak, 632mg, 73% for 3 steps) as a light yellow foam. MS(ESI)[M+H⁺] = 561.27; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 11.50 (br. s., 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 (br. s., 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, 3 H) 2.46 - 3.34 (m, 4 H) 2.20 - 2.43 (m, 3 H) 2.01 - 2.13 (m, 1 H) 1.94 (d, *J*=12.34 Hz, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -137.30 - -137.01 (m, 1 F) -142.32 - -142.03 (m, 1 F).

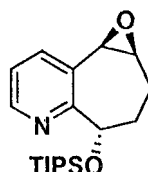
Example 8



(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-

yl)piperidine-1-carboxylate (620 mg, 1.106 mmol) (example 7) in tetrahydrofuran (5 mL) to give a colorless solution. Trimethylphosphine (3.32 mL, 3.32 mmol, 1.0 M in toluene) was added. The mixture was stirred at room temperature. After 2h, LCMS showed no starting material. Water (0.080 mL, 4.42 mmol) was added, and the mixture was stirred for another 3h. LCMS showed complete conversion to the desired product. Volatile components were removed in vacuo and the residue was directly purified by FCC upto 10% methanol in methylene chloride to afford the product (510mg, 85%) as a white solid. MS(ESI)[M+H⁺] = 535.23; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.39 (br. s., 1 H) 8.52 (d, *J*=3.78 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J*=5.04 Hz, 2 H) 7.46 (br. s., 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 1 H) 7.06 - 7.20 (m, 3 H) 6.94 - 7.05 (m, 1 H) 6.06 - 6.23 (m, 1 H) 4.31 - 4.78 (m, 4 H) 4.05 (spt, *J*=6.13 Hz, 1 H) 2.57 - 3.25 (m, 3 H) 2.17 - 2.38 (m, 3 H) 1.42 - 2.04 (m, 6 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -136.90 (br. s., 1 F) -142.48 - -142.21 (m, 1 F).

15

Intermediate 11

Epoxide. 1. In an oven-dried 250 mL round-bottom flask was dissolved 5(S)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-one (3.16 g, 17.83 mmol) in Methylene chloride (50 mL) to give a tan solution. After cooling to 0°C, TIPS-OTf (4.84 mL, 17.83 mmol) and triethylamine (4.97 mL, 35.7 mmol) were added via syringe, and the mixture was stirred at 0°C for 1h. LCMS indicated complete conversion. Volatile components were removed in vacuo and the residue partitioned between sodium bicarbonate solution and ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give a tan oil. The crude product was directly used in the next reaction. MS(ESI)[M+H⁺] = 334.28.

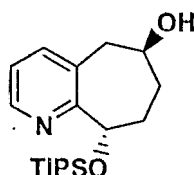
2. In a 250 mL round-bottom flask was dissolved (S)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-one (5.95 g, 17.83 mmol) (crude) in methanol (50 mL) to give a tan solution. Sodium borohydride (0.675 g, 17.83 mmol)

- was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1h. LCMS indicated complete conversion. Methanol was removed in vacuo and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a tan oil, which was carried onto next reaction without further purification and characterization. MS(ESI)[M+H⁺] = 336.28 (LCMS showed two diastereomers).
3. In a 250 mL round-bottom flask was suspended (9S)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ol (5.98 g, 17.83 mmol) and (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide, inner salt (6.37 g, 26.7 mmol) in benzene (100 mL). The mixture was heated at reflux (preheated oil bath at 85°C) with stirring under nitrogen for 5h. LCMS showed complete conversion. Volatile components were removed in vacuo and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give a tan oil (6.3g), which was directly used in the next reaction without further purification and characterization. MS(ESI)[M+H⁺] = 318.32.
4. In a 2 L round-bottom flask was added sodium hypochlorite (658 mL, 574 mmol). Sodium phosphate (bibasic) (3.04 g, 21.40 mmol) was added. After cooling to 0°C, (S,Z)-9-(triisopropylsilyloxy)-8,9-dihydro-7H-cyclohepta[b]pyridine (5.66 g, 17.83 mmol) (crude) and manganese(III) 6,6'-(1E,1'E)-(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diylbis(azan-1-yl-1-ylidene)bis(methan-1-yl-1-ylidene)bis(2,4-di-tert-butylphenolate) chloride (1.359 g, 2.140 mmol) dissolved in methylene chloride (140 mL) was added dropwise over 1h. The dark reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature and stirred overnight for 20h. LCMS showed product peak with no starting material. The mixture was diluted with water and ether. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether twice. The combined organic layers were washed with water, brine, dried with celite, filtered, and concentrated to give a dark oil. Purification by FCC up to 50% ethyl acetate/hexane afforded the desired product as a light yellow oil (2.98g, 50% for 4 steps). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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).

Intermediate 12

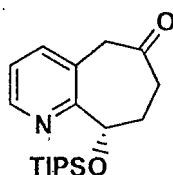
5



(6S,9S)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-6-ol. In a 500 mL round-bottom flask was dissolved intermediate 11 (2.98 g, 8.93 mmol) in methanol (60 mL) to give a yellow solution. Pd/C (10%, 0.475 g, 0.447 mmol) was added. The mixture was stirred under hydrogen (1 atm) at room temperature for 2h. LCMS showed good conversion. After another 1h, the mixture was filtered and washed with methanol. The combined organic solution was concentrated to give a light yellow oil, and further dried over 3 days to give a light yellow solid (2.91g, 97%), which was used in the next step without further purification and characterization. MS(ESI)[M+H⁺] = 336.35.

15

Intermediate 13



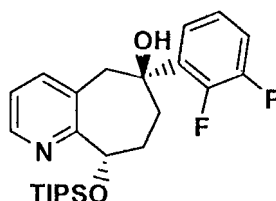
20

(S)-9-(triisopropylsilyloxy)-8,9-dihydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-6(7H)-one. In an oven-dried 250 mL round-bottom flask was dissolved oxalyl chloride (9.54 mL, 19.08 mmol) in methylene chloride (40 mL) to give a colorless solution at -55°C under nitrogen. DMSO (2.71 mL, 38.2 mmol) was added dropwise slowly over 2 min. After the solution was stirred for an additional 30 min, (6S,9S)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-6-ol (2.91 g, 8.67 mmol) (crude, azeotroped with dry benzene) dissolved in 8 mL methylene chloride

25

(plus 8 mL rinse) was added via cannula over 5 min. The reaction mixture was stirred at -50 to -55°C for an additional 40 min. Triethylamine (6.04 mL, 43.4 mmol) was added via syringe at -50°C and the reaction mixture was gradually warmed up to -20°C for 30 min. TLC showed complete conversion. Water and ethyl acetate were added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with sodium sulfate, and concentrated to give a tan oil. Purification by FCC up to 50% ethyl acetate/hexane afforded the desired product as a light yellow oil (2.08g, 72%). MS(ESI)[M+H⁺] = 334.35; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 1.01 (d, *J*=7.30 Hz, 9 H) 0.89 - 0.97 (m, 9 H).

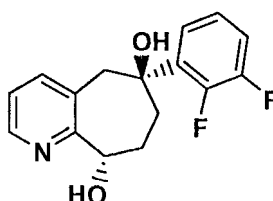
Intermediate 14



(6*S*,9*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-6-ol. In an oven-dried 250 mL round-bottom flask was dissolved 1,2-difluorobenzene (0.680 mL, 6.90 mmol) in tetrahydrofuran (12 mL) under nitrogen. After cooling to -65°C, *n*-BuLi (1M in hexanes, 2.208 mL, 5.52 mmol) was added dropwise via syringe. After the mixture was stirred between -65 and -60°C for 30min, it was cooled down to -78°C. A solution of (S)-9-(triisopropylsilyloxy)-8,9-dihydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-6(7H)-one (920.5 mg, 2.76 mmol) (80304-043) in tetrahydrofuran (4 mL plus 4 mL rinse) was added via syringe (turned to yellow) and the reaction was stirred at -78°C for 1h (yellow color), and at room temperature for 30 min (red color). LCMS indicated good conversion. The reaction was quenched by saturated NH₄Cl solution. Tetrahydrofuran was

removed and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a tan oil. Purification by FCC up to 80% ethyl acetate/hexane afforded the recovered SM (197mg, 21%) as a yellow oil as well as the desired products (977mg, 79%) as a colorless oil. MS(ESI)[M+H⁺] = 448.33; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 5.16 (br. s., 1 H) 4.63 (d, *J*=13.85 Hz, 1 H) 3.02 - 3.28 (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, 3 H) 0.97 - 1.07 (m, 9 H) 0.84 - 0.97 (m, 9 H).

Intermediate 15



15

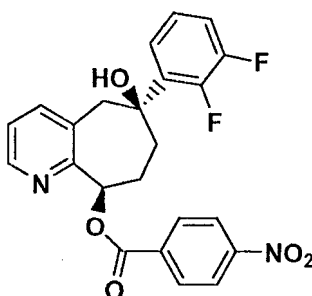
(6*S*,9*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine-6,9-diol. In a 250 mL round-bottom flask was dissolved (6*R*,9*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine-6-ol (977 mg, 2.183 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) to give a colorless solution. TBAF (4.80 mL, 4.80 mmol) was added, and the mixture was stirred at 50°C overnight for 16h. LCMS indicated good conversion with some SM left. Another 0.2 equiv of TBAF was added and the reaction continued at 50°C for 2h. Tetrahydrofuran was removed and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a tan oil. Purification by FCC up to 10% methanol/methylene chloride afforded the desired product as a white solid (458mg, 72 %). MS(ESI)[M+H⁺] = 292.21; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 5.63 (br. s., 1 H) 4.82 - 4.97 (m, 1 H) 3.68 - 4.11 (m, 2 H) 3.00 (d, *J*=14.35 Hz,

30

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); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm -137.37 (br. s., 1 F) -137.99 (d, $J=15.52$ Hz, 1 F).

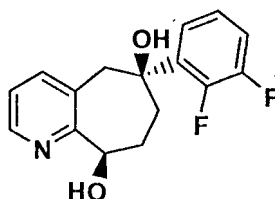
5

Intermediate 16



(6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-
 10 cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-nitrobenzoate. In a 250 mL round-bottom flask was dissolved (6*S*,9*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine-6,9-diol (458 mg, 1.572 mmol) (azeotroped with dry benzene) in tetrahydrofuran (8 mL) to give a light orange solution. 4-Nitrobenzoic acid (394 mg, 2.358 mmol) and triphenylphosphine (619 mg, 2.358 mmol) were added under
 15 nitrogen. Diisopropyl azodicarboxylate (0.464 mL, 2.358 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to stir overnight. After 15 h, LCMS showed complete conversion, but the desired product was a minor component. It was concentrated to a light yellow oil and directly purified by FCC (5% ethyl acetate/hexanes to 100%) to afford the desired product (125mg, 18%) as a white
 20 solid. MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$] = 441.20.

Intermediate 17

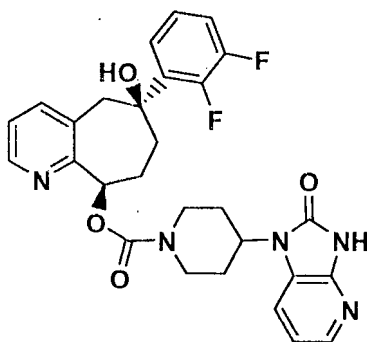


25

(6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine-6,9-diol. In a 250 mL round-bottom flask was dissolved (6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-nitrobenzoate (125 mg, 0.284 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) to give a colorless solution. Lithium hydroxide (0.568 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2h. LCMS indicated complete conversion. It was diluted with ethyl acetate and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried, and concentrated to a white solid. Purification by FCC up to 6% methanol/methylene chloride afforded the desired product as a white crystalline solid (71mg, 86%). A few crystals were picked out and an x-ray structure was obtained to confirm the cis-diol stereochemistry. MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 292.21; ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*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 (br. s., 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 (br. s., 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); ¹⁹F NMR (470 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -138.91 - -138.74 (m, 1 F) -139.22 - -139.06 (m, 1 F); ¹³C NMR (126 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 160.64 (s, 1 C) 152.00 - 150.10 (dd, *J*=21.42 and 254.52 Hz, 1 C) 148.75 - 146.71 (dd, *J*=11.52 and 244.44 Hz, 1 C) 145.55 (s, 3 C) 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).

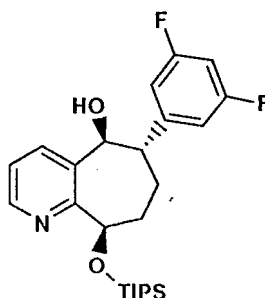
25

Example 9



(6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. In an oven-dried 100 mL round-bottom flask was dissolved (6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine-6,9-diol (71 mg, 0.244 mmol) (azeotroped with dry benzene) and 4-nitrophenyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (121 mg, 0.317 mmol) in dimethylformamide (2 mL) to give a light yellow suspension under nitrogen. NaHMDS (0.926 mL, 0.926 mmol) was added dropwise. The resulting yellow suspension was stirred under nitrogen at room temperature for 3.5h. LCMS showed complete conversion. The reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate and diluted with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (LCMS showed no product left in the aqueous phase). The combined organic layers were washed with water, brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a yellow oil. Purification by FCC up to 10% methanol/methylene chloride afforded the desired product (131mg, 100%) as a white powder. LCMS and HPLC showed >99% purity. MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 536.26; ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 11.31 (br. s., 1 H) 8.35 - 8.50 (m, 1 H) 7.97 - 8.11 (m, 1 H) 7.31 - 7.60 (m, 3 H) 7.02 - 7.18 (m, 3 H) 6.98 (dd, *J*=7.48, 5.34 Hz, 1 H) 6.03 (d, *J*=10.68 Hz, 1 H) 4.60 (br. s., 2 H) 4.40 (br. s., 1 H) 3.97 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 2.80 - 3.20 (m, 4 H) 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); ¹⁹F NMR (470 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -138.72 (d, *J*=15.15 Hz, 2 F).

Intermediate 18



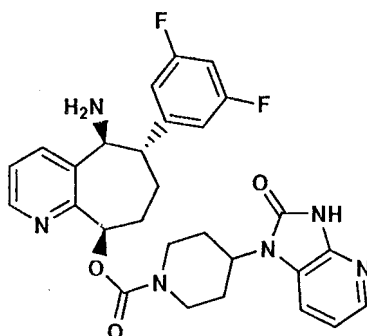
(5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ol.

1. A mixture of sodium 2-methylpropan-2-olate (0.827 g, 8.61 mmol),
5 diacetoxypalladium (0.057 g, 0.255 mmol), dicyclohexyl(2'-methylbiphenyl-2-yl)phosphine (0.093 g, 0.255 mmol), (R)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-one (2.1264 g, 6.38 mmol) and 1-bromo-3,5-difluorobenzene (0.881 mL, 7.65 mmol) was heated at 80 °C in toluene (24 mL, degassed before use)) for 18 h under nitrogen. The solvent was mostly removed via
10 vacuum and the reaction was diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water three times before drying (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using ethyl acetate in hexane (0 to 35% to 50%) gave the desired arylation product (51%). HPLC t_R =3.55 min, MS(ESI)[M+H⁺]=446.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H)
15 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, 3 H) 0.95 - 1.02 (m, 9 H) 0.93 (d, J =7.30 Hz, 9 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -109.94 - -109.73 (s) , 111.37 (s).
- 20 2. Lithium borohydride (0.283 g, 13.01 mmol) was added to a cyclopentyl methyl ether (15 mL) solution of (6S,9R)-6-(3,5-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-one (1.4496 g, 3.25 mmol) at 0 °C under nitrogen. The reaction was stirred at 0 °C for 6 h at room temperature. The reaction was quenched by adding methanol and continued to stir for 0.5 h. The
25 solvent was removed via vacuum and the crude residue was taken up in ethyl acetate, which was washed by water three times. Flash chromatography using ethyl acetate in hexane from 0 to 10% gave the desired product (56%). HPLC t_R =3.05 min, MS(ESI)[M+H⁺]=448.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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)
30 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, 3 H) 1.04 - 1.10 (m, 9 H) 1.01 (d, J =7.30

Hz, 9 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -109.90 (t, *J*=8.62 Hz, 2 F).

Example 10

5



(5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. 1. In an oven-dried 100 mL round-bottom flask was suspended NCS (324 mg, 2.423 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL). Triphenylphosphine (636 mg, 2.423 mmol) was added in one portion. After stirring under nitrogen for 5min, (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(3,5-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ol (493 mg, 1.101 mmol) dissolved in 1 mL tetrahydrofuran (1 mL rinse) was added via cannula to the gray suspension. The resulting grayish suspension was stirred at room temperature. After 5h, LCMS indicated little conversion. The reaction was continued at 40°C overnight for 16h. LCMS showed complete conversion. The reaction was quenched with Sodium bicarbonate solution and diluted with ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried, and concentrated to give a dark oil. Purification by FCC up to 20% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (386 mg, 75%, contaminated with a closely-moving peak) as a colorless oil, which was used directly in the next step. The major peak (*t*_R = 3.39min) was the elimination product (MS(ESI)[*M*+*H*⁺]=430.30) while the minor peak (*t*_R = 3.29min) is the chloride (MS(ESI)[*M*+*H*⁺]=466.22).

25

2. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5*R*,6*S*,9*R*)-5-chloro-6-(3,5-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine

- (386 mg, 0.828 mmol) in dimethylformamide (4 mL) to give a colorless solution. Sodium azide (323 mg, 4.97 mmol) was added, and the mixture was stirred at 50°C under nitrogen for 20h. TLC (4/1 hexane/ethyl acetate) showed two close peaks (the less polar major component was the elimination product from the starting material and the more polar minor one was the azide product). It was diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried, and concentrated to give a colorless oil. Purification by FCC up to 20% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (2nd minor peak) (70mg, 18%, 13% for 2 steps) as a colorless oil. MS(ESI)[M+H⁺]=473.27; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 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, 3 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 1.14 - 1.27 (m, 3 H) 0.99 - 1.12 (m, 18 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -109.44 - -109.27 (m, 2 F).
3. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(3,5-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine (70 mg, 0.148 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) to give a colorless solution. TBAF (0.178 mL, 0.178 mmol) was added, and the resulted colorless solution was stirred at room temperature for 1h. LCMS indicated complete conversion. Tetrahydrofuran was removed in vacuo and the residue was diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried, and concentrated to give a colorless oil. Purification by FCC up to 60% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (46.2mg, 99%) as a colorless oil.
- MS(ESI)[M+H⁺]=317.22; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 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, 3 H) 1.41 - 1.59 (m, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -109.08 (t, *J*=8.62 Hz, 2 F); ¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 163.16 (dd, *J*=248.93, 13.10 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)

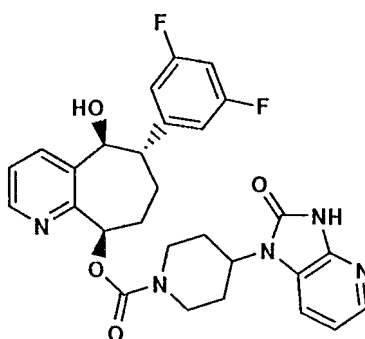
122.92 (s, 2 C) 110.30 - 111.00 (m, 2 C) 102.68 (t, $J=25.43$ Hz, 2 C) 70.96 (s, 2 C)
66.28 (s, 2 C) 50.08 (s, 1 C) 35.24 (s, 2 C) 34.74 (s, 2 C).

4. In a 100 mL round-bottom flask was suspended (5S,6S,9R)-5-azido-6-(3,5-
5 difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ol (46 mg, 0.145
mmol) (azeotroped with dry benzene) and 4-nitrophenyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-
imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (66.9 mg, 0.175 mmol) in
dimethylformamide (1 mL) under nitrogen. After cooling to -15°C (ice-methanol
bath), NaHMDS (0.393 mL, 0.393 mmol) was added dropwise. The resulting tan
10 solution was stirred under nitrogen at $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ for 2h and at room temperature for
2h. LCMS showed good conversion. The reaction was quenched with sodium
bicarbonate solution. The mixture was diluted with ethyl acetate. The layers were
separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined
organic layers were washed with water, brine, dried with sodium sulfate, and
15 concentrated to give a tan oil. Purification by FCC up to 8% methanol/methylene
chloride afforded the desired product (62mg, 76%) as a white solid.
MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}^{+}$]=561.20; ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 11.07 (br.
s., 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, 3 H) 6.12 (d,
20 $J=7.81$ Hz, 1 H) 5.11 (d, $J=9.57$ Hz, 1 H) 4.28 - 4.85 (m, 3 H) 2.51 - 3.34 (m, 4 H)
2.22 - 2.43 (m, 2 H) 2.02 - 2.24 (m, 2 H) 1.77 - 2.01 (m, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz,
CHLOROFORM-*d*) δ ppm -108.89 (t, $J = 9.4$ Hz, 2 F).

5. In a 100 mL round-bottom flask was dissolved (5S,6S,9R)-5-azido-6-(3,5-
25 difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-
dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (62 mg, 0.11 mmol)
in tetrahydrofuran (1 mL) to give a colorless solution. Trimethylphosphine (0.332
mL, 0.332 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature. After
2h, water (7.97 μL , 0.442 mmol) was added, and the mixture was stirred at room
30 temperature overnight. LCMS showed complete conversion to the desired product.
Volatile components were removed in vacuo and the residue was directly purified by
FCC up to 10% methanol in methylene chloride to afford the product as a white solid
that was further dried in vacuo over three days (56mg, 90%).

MS(ESI)[M+H⁺]=535.23; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 11.45 (br. s., 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, 4 H) 3.01 (br. s., 2 H) 2.58 (d, *J*=2.52 Hz, 2 H) 2.13 - 2.39 (m, 3 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 1.69 - 1.97 (m, 5 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -108.85 (br. s., 2 F).

Example 11



10

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(3,5-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. 1. To a methylene chloride (10 mL) solution of (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(3,5-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ol (0.492 g, 1.099 mmol) under nitrogen was added acetic anhydride (0.207 mL, 2.198 mmol), triethylamine (0.460 mL, 3.30 mmol) and DMAP (0.027 g, 0.220 mmol) at room temperature. The reaction was stirred for 2 h. The reaction was diluted with methylene chloride and washed with sodium carbonate (sat). The methylene chloride layer was separated, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated to give the crude product as a light yellow oil (0.538g, 100%). HPLC *t*_R=3.19 min, MS(ESI)[M+H⁺]=490.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 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, 3 H) 1.07 - 1.14 (m, 9 H) 1.04 (d, *J*=7.30 Hz, 9 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -109.71 (t, *J*=8.62 Hz, 2 F).

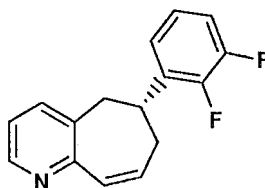
20

25

2. TBAF (1.319 mL, 1.319 mmol) was added to a tetrahydrofuran (6 mL) solution of (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-yl acetate (0.538 g, 1.099 mmol) at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred for 1 h. LCMS showed complete conversion. The
- 5 solvent was removed via vacuum and the crude mixture was partitioned between ethyl acetate and brine. The ethyl acetate layer was separated, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using ethyl acetate in hexane from 0 to 50% gave the desired product (0.2786g, 75%). (Rf ca. 0.86 in 50% ethyl acetate in hexane). HPLC t_R =1.88 min, MS(ESI)[M+H⁺]=334.21; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 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, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 1.47 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -109.62 (s, 2 F); ¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 168.94 (s, 1 C) 162.82 (dd, J =248.16, 13.10 Hz, 1 C)
- 10 157.96 (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 =25.43 Hz, 1 C) 102.14 (t, J =24.66 Hz, 1 C) 72.81 (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. NaHMDS (1.839 mL, 1.839 mmol) was added to a dimethylformamide (4 mL)
- 20 solution of (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-yl acetate (0.2786 g, 0.836 mmol) and 4-nitrophenyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (0.3337 g, 0.870 mmol) at -20 °C under nitrogen. The reaction was stirred at -20 °C for 3 h, and then treated with 0.1 eq of 4-nitrophenyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-
- 25 b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate and 0.15 mL of NaHMDS. The reaction was stirred for another hour while it was warmed up to -10°C. LCMS showed the desired product as well as the hydrolyzed alcohol (loss of acetyl group). The reaction was quenched with water, followed by addition of ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed three times by water before separated, dried (sodium sulfate), filtered
- 30 and concentrated to give the crude product. HPLC t_R =2.58 min, MS(ESI)[M+H⁺]=578.26. Potassium carbonate (785 mg, 5.68 mmol) was added to the methanol (5 mL) solution of (5S,6S,9R)-5-acetoxy-6-(3,5-difluorophenyl)-

6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (328 mg, 0.568 mmol) at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1 h before removal of the solvent. The crude was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was separated and washed again with water before dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using methanol in methylene chloride from 0 to 10% gave the desired product (135.3mg, 42%). HPLC t_R =2.17 min, MS(ESI)[M+H⁺]=536.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.61 (br. s., 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 (br. s., 1 H) 5.15 (d, J =9.57 Hz, 1 H) 4.31 - 4.79 (m, 3 H) 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, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -108.58 (br. s., 2 F).

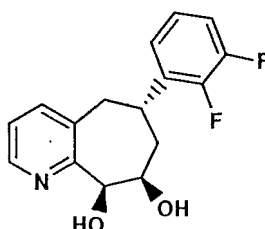
15

Intermediate 19

(*R,Z*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclohepta[b]pyridine. In an oven-dried 250 mL round-bottom flask was mixed (6*R*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ol (1.93 g, 7.01 mmol) and (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide, inner salt (2.005 g, 8.41 mmol) in benzene (60 mL) to give a suspension. It was heated at 85°C with stirring under nitrogen for 1h (color quickly changed to deep red). LCMS showed desired MW. TLC (1/1 ethyl acetate/hexanes) showed only a trace of SM left and a major, more polar component. Benzene was removed in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated to give a tan oil. Purification by FCC up to 80% ethyl acetate/hexane afforded the desired product (0.81g, 45%) as a light

yellow oil. MS(ESI)[M+H⁺]=258.16; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 4 H) 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); ¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 154.90 (s, 1 C) 151.94 - 149.34 (dd, *J*=13.10 and 249.47 Hz, 1 C) 149.43 - 146.86 (dd, *J*=12.33 and 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -138.33 - -137.90 (m, 1 F) - 144.07 - -143.71 (m, 1 F).

Intermediate 20



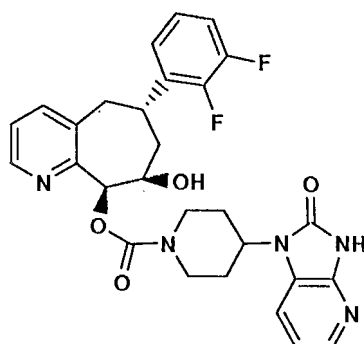
15

(6*S*,8*R*,9*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine-8,9-diol. In a 50 mL round-bottom flask was dissolved (R,*Z*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine (110 mg, 0.428 mmol) and NMO (110 mg, 0.941 mmol) in acetone (2 mL) and water (0.04 mL) to give a tan solution. Osmium tetroxide (0.021 mL, 1.710 μmol) (2.5 wt-% solution in 2-methyl-2-propanol) was added (the tan color instantly changed to very light yellow). The mixture was stirred at room temperature. 1h: <5% conversion. 0.021 mL OsO₄ was added. 22h: 1/3 conversion. Another 0.021 mL OsO₄ solution was added. 28 h (50 h total). Sodium bisulfite (1.2g) was added and stirring continued for 30 min. Acetone was removed in vacuo and the residue was extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated to an off-white solid. FCC (a few drops of methanol helped to completely dissolve the solids in methylene chloride) up to 10% methanol/methylene chloride afforded two

25

products: a less polar, likely the desired trans product (61 mg, 49%) and a more polar cis product (47.1 mg, 38%) as white solids. MS(ESI)[M+H⁺]=258.16; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 3 H) 5.04 (s, 1 H) 4.43 (br. s., 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -138.07 - -137.86 (m, 1 F) -142.98 - -142.63 (m, 1 F).

Example 12



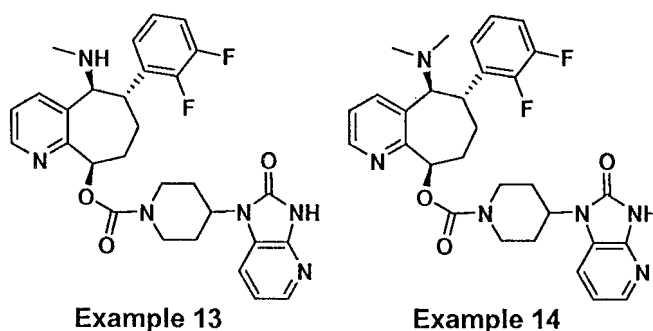
10

(6*S*,8*R*,9*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-8-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate. In an oven-dried 100 mL round-bottom flask was dissolved (6*S*,8*R*,9*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-8,9-diol (61 mg, 0.209 mmol) (azeotroped with dry benzene) and 1-(1-(1H-imidazole-1-carbonyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one (65.4 mg, 0.209 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) to give a colorless solution under nitrogen. After cooling to 0°C (ice bath), potassium *t*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 0.754 mL, 0.754 mmol) was added dropwise, and the tan suspension was warmed up to room temperature with stirring. After 2h some SM remained. Another 20mg of 1-(1-(1H-imidazole-1-carbonyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one was added, and the mixture was left stirring overnight. After 18 h the reaction was quenched with sodium bicarbonate solution and diluted with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to give a yellow oil. Purification by FCC up to 10%

25

methanol/methylene chloride afforded the desired product (last peak, 16mg, 14%) as a light yellow foam. MS(ESI)[M+H⁺]=536.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, 4 H) 5.39 - 5.63 (m, 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 4.45 - 4.64 (m, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 3.10 - 3.40 (m, 3 H) 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).

Example 13, 14



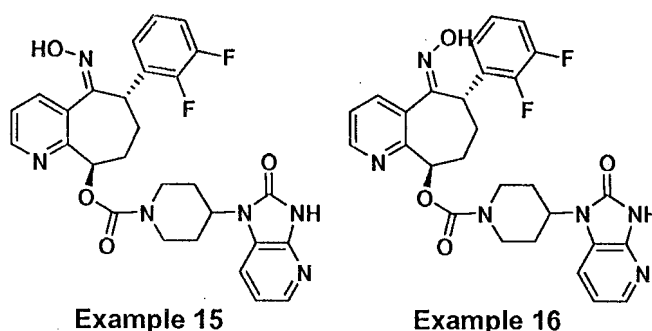
(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(methylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 13) and (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(dimethylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 14). In a 5 mL round-bottom flask was dissolved (5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (35.8 mg, 0.067 mmol) (example 8) in methanol (0.5 mL) to give a colorless solution. Formaldehyde (0.025 mL, 0.335 mmol) (36.5% solution) and sodium cyanoborohydride (25.3 mg, 0.402 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. After 18h, LCMS showed complete conversion to two products. The mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, and

concentrated to give a dense oil/foam. FCC up to 10% methanol/methylene chloride gave no separation. The products was separated by prep-HPLC (ammonium acetate in methanol/water) to afforded example 13 (14mg, 34%), and example 14 (25.5mg, 66%), both as colorless solids/foams.

5 Exampe 13: MS(ESI)[M+H⁺] = 549.2; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.33 (br. s., 1 H) 8.47 - 8.63 (m, 1 H) 8.09 (d, *J*=4.78 Hz, 2 H) 7.49 (br. s., 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 (br. s., 1 H) 3.01 (br. s., 3 H) 2.55 - 2.84 (m, 1 H) 2.20 - 2.45 (m, 6 H) 1.74 - 2.01 (m, 5 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -137.02 - -136.44 (m, 1 F) -142.71 - -141.48 (m, 1 F).

10 Example 14: MS(ESI)[M+H⁺] = 563.3; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.87 (br. s., 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 (br. s., 1 H) 4.60 (br. s., 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 (br. s., 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -137.79 - -137.11 (m, 1 F) -143.70 - -143.05 (m, 1 F).

Example 15, 16

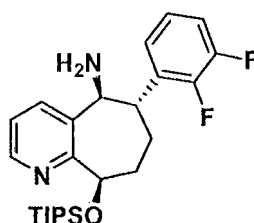


25 (*6S,9R,Z*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(hydroxyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 15) and (*6S,9R,E*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(hydroxyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (example 16). In a 250 mL round-bottom flask was dissolved (9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-oxo-

6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (217 mg, 0.407 mmol) (example 2) in ethanol (8 mL) to give a colorless solution. Hydroxylamine hydrochloride (283 mg, 4.07 mmol) and Hunig'sBase (0.852 mL, 4.88 mmol) were added. The mixture was stirred at 80°C under nitrogen for 4 days. Ethanol had evaporated, and a dense, slightly tan oil was left. LCMS showed the desired product and TLC (10% methanol/methylene chloride) showed some degree of conversion. The residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried with sodium sulfate, and concentrated to a colorless foam. Careful purification by FCC and prep-HPLC afforded the shown examples 15 and 16: MS(ESI)[M+H⁺] = 549.07.

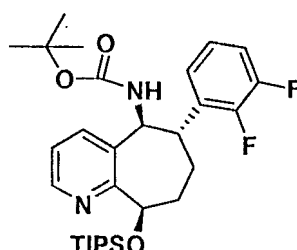
Intermediate 21

15



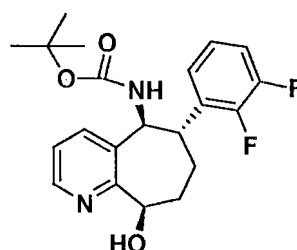
(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-amine. A mixture of (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine (598 mg, 1.265 mmol)(intermediate 9) and palladium (10% on activated carbon) (0.504 mg, 0.474 μmol) in ethanol (25 mL) was stirred under hydrogen (1 atm) for 2.5 h. LCMS indicated that the desired compound was formed, stirring was continued. After 5 h, the mixture was filtered, washed thoroughly with ethanol, and then concentrated to give 21 (525 mg, 93%) as a colorless oil: MS(ESI)[M+H⁺] = 447.3.

Intermediate 22



5 *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate. A mixture of (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-amine (660 mg, 1.478 mmol) and di-*t*-butyl dicarbonate (410 mg, 1.879 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was stirred at room temperature
10 overnight. Propylamine was added, and volatile components were removed in vacuo. The residue was purified with flash column chromatography to afford the desired product (604 mg, 75%) as colorless sticky syrup: MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 547.4.

Intermediate 23

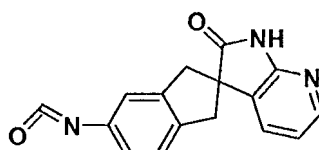


15 *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate. To a solution of *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate (600 mg, 1.097 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) *N*-butyl-*N,N*-dipropylbutan-1-aminium fluoride (1.207 mL, 1.2067 mmol) was added at room temperature. After 1h, LCMS showed the reaction was complete. Aqueous sodium bicarbonate solution was added (5 mL). The solvent was removed in vacuo and the mixture was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate,
20 and concentrated to give a colorless solid which was purified with flash column
25

chromatography to give the desired product (371 mg, 87%): MS(ESI)[M+H⁺] = 547.4.

Intermediate 24

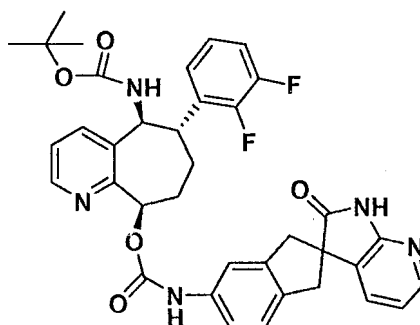
5



5-isocyanato-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one. To a solution of phosgene (0.150 mL, 0.300 mmol) in methylene chloride (1.5 mL) 5-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one (0.025 g, 0.1 mmol) in methylene chloride (2.00 mL) was added at 0°C. Stirring was continued at room temperature. After 1h stirring LCMS indicated that SM was consumed and the desired compound was formed (MS(ESI)[M+HOME⁺] = 310.2.). nitrogen gas was bubbled into the mixture, to remove the excess phosgene. The dry residue was co-evaporated once with methylene chloride, and dried under high vacuum for 1.5h. The residue was used directly for next step.

15

Intermediate 25



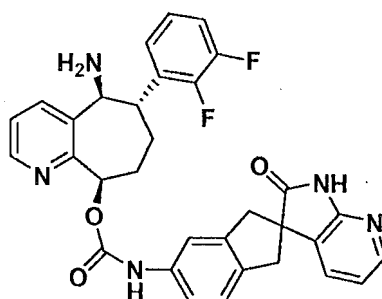
20

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(tert-butylcarbamoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-5-ylcarbamate. To a solution of 5-isocyanato-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one (27.5 mg, 0.099 mmol) in Methylene chloride (2.000 ml) a solution of tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-

25

ylcarbamate (35.1 mg, 0.09 mmol) and Hunig's base (0.031 ml, 0.180 mmol) in methylene chloride (2.00 ml) was added at 0°C. Stirring was continued at room temperature overnight. The mixture was purified with Prep HPLC (gradient with 30 to 100% methanol in water) to give the desired product (28 mg, 46.6 %) as a white amorphous solid: MS(ESI)[M+HOMe⁺] = 668.1; ¹H NMR (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).

Example 17



15

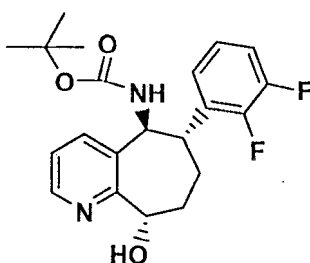
(5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-5-ylcarbamate (example 17). To a solution of (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(tert-butylcarbamoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-5-ylcarbamate (28 mg, 0.042 mmol) in methylene chloride (1.0 mL) 2,2,2-trifluoroacetic acid (1 mL, 12.98 mmol) was added at 0°C. Stirring was continued at room temperature for 10 min. LCMS indicated that the Boc group had been removed. Stirring was continued for 50 min. The reaction mixture was coevaporated with toluene, and dried. The residue was purified with Prep. HPLC (gradient w/ 25 to 100% methanol (0.1% TFA)) to give the desired product (19.5 mg, 51%, 99% purity by analytical HPLC) as white amorphous solid: MS(ESI)[M+H⁺] = 568.3; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.66 (dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.82 (d, *J* =

20

25

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).

Intermediate 27

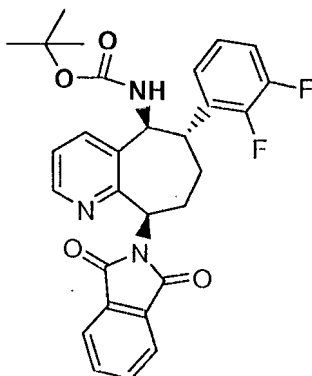


10

tert-butyl (5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate. DIAD (0.356 mL, 1.833 mmol) was added to a tetrahydrofuran (5 mL) solution of 4-nitrobenzoic acid (0.306 g, 1.833 mmol), *tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate* (0.3578 g, 0.916 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred overnight while it was gradually warmed up to room temperature. Lithium hydroxide (0.110 g, 4.58 mmol) in 10 mL water was added to the reaction mixture. The reaction was stirred at room temperature for 5 h. Volatile components were removed via vacuum and the crude residue was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed two more times by water before dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate in hexane from 0 to 100%. The product was contaminated with some triphenyl phosphine oxide but was carried on to the next step without further purification: MS(ESI)[$M+H^+$] = 391.15.

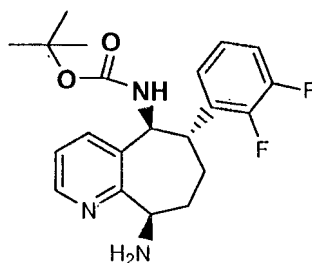
25

Intermediate 28



- 5 *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-
6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate. DIAD (0.356 mL, 1.832
mmol) was added to a methylene chloride (5 mL) solution of phthalimide (0.270 g,
1.832 mmol), triphenylphosphine (0.481 g, 1.832 mmol) and *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*S*)-6-
10 (2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-
ylcarbamate (0.358 g, 0.916 mmol) at 0 °C. The reaction was gradually warmed up
to room temperature and stirred at room temperature for 3 days. Volatile components
were removed in vacuo and the crude residue was partitioned between ethyl acetate
and water. The ethyl acetate layer was washed two more times with water before
being dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using
15 ethyl acetate in hexane from 0 to 45% gave the desired product (0.541g, ca 80%
purity, 90% for 2 steps): MS(ESI)[M+H⁺] = 520.16.

Intermediate 29



20

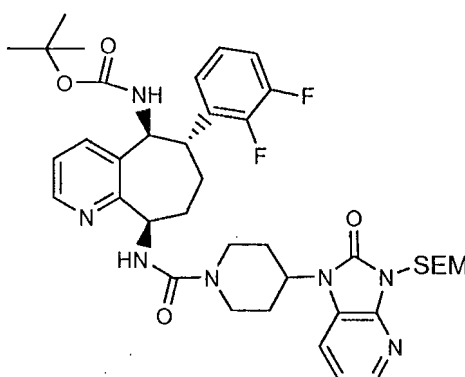
tert-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-9-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-ylcarbamate. A mixture of hydrazine (1 mL, 31.9 mmol) and *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-ylcarbamate (0.428 g, 0.823 mmol) in

5 methanol (5 mL) was heated using an oil bath (70 °C) for 4 h. LCMS showed no starting material remaining. The solvent was removed via vacuum and the crude residue was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was separated, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using methanol in methylene chloride from 0 to 10% gave the desired product

10 (164mg, 51%): MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 390.19; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*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, br. s.), 2.83 (2 H, br. s.), 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).

15

Intermediate 31

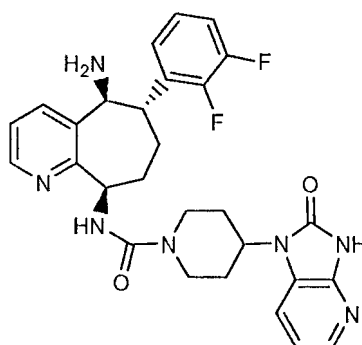


20 *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(4-(2-oxo-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-ylcarbamate. In an oven-dried 100ml round-bottom flask was dissolved 1-(piperidin-4-yl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

25 (52.3 mg, 0.150 mmol) in methylene chloride (5 mL) to give a colorless solution. Triethylamine (0.038 mL, 0.28 mmol) was added under nitrogen and the mixture was cooled to -20°C. Trichloromethyl chloroformate (0.012 mL, 0.100 mmol) was added

dropwise. The mixture was gradually warmed up with stirring to 10°C for 1h, during which time the solution became slightly yellow. The reaction was concentrated to dryness under vacuum. tert-Butyl (5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate (48.7 mg, 0.125 mmol) and triethylamine (0.038 mL, 0.275 mmol) dissolved in 1 mL tetrahydrofuran (plus 2 mL rinse) was added via canuula at room temperature. More triethylamine (0.038 mL, 0.275 mmol) was added. The resulting faint yellow suspension was stirred under nitrogen overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water three times. The ethyl acetate layer was separated, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using methanol in methylene chloride from 0 to 10% gave the desired product (12mg, 13%): MS(ESI)[M+H⁺] = 764.38.

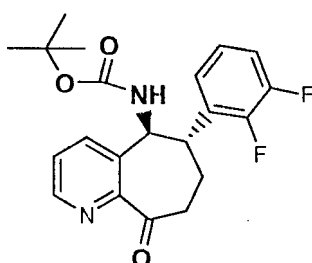
Example 18



tert-butyl (5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate. A Methylene chloride (1 mL) solution of tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(4-(2-oxo-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate (12 mg, 0.016 mmol) in TFA (0.5 mL, 6.5 mmol) was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed via vacuum and the crude residue was partitioned between ethyl acetate and Sodium bicarbonate (sat). The ethyl acetate layer was separated, dried (sodium sulfate) and concentrated. The desired product was obtained by prep TLC eluting with 10% methanol in methylene chloride:

MS(ESI)[M+H⁺] = 534.26; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-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).

Intermediate 32

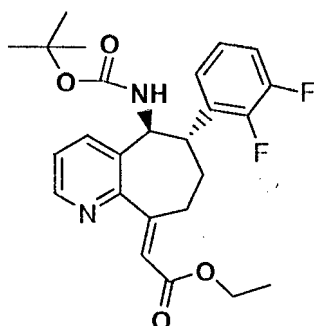


10

tert-butyl (5*S*,6*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-ylcarbamate. Dimethylsulfoxide (0.145 mL, 2.049 mmol) was added to a methylene chloride (10 mL) solution of oxalyl chloride (0.768 mL, 1.537 mmol) at -20°C under nitrogen. The reaction was then cooled to -65 °C and *tert*-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-ylcarbamate (0.2 g, 0.512 mmol) was added to the reaction all at once. The reaction was stirred for 2 h. Triethylamine (0.428 mL, 3.07 mmol) was added to the reaction mixture and the reaction was allowed to warm to room temperature. The reaction was diluted with methylene chloride and washed with water three times. The methylene chloride layer was separated, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using ethyl acetate in hexane from 0 to 45% to 65% gave the desired product (199mg, 73%).

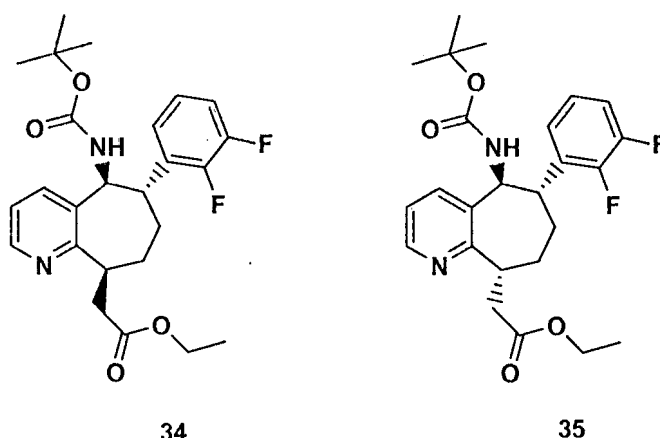
25

Intermediate 33



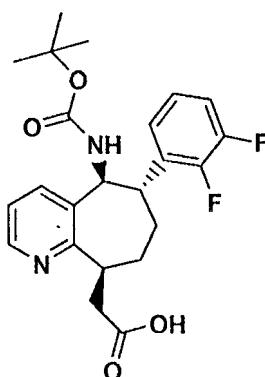
- 5 *(E)*-ethyl 2-((5*S*,6*S*)-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-7,8-dihydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9(6*H*)-ylidene)acetate. A mixture of (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (0.214 g, 0.614 mmol) and *tert*-butyl (5*S*,6*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-5-ylcarbamate (0.199 g, 0.512 mmol) in toluene (5 mL) was heat to reflux for 18 h.
- 10 The solvent was removed via vacuum and the crude residue was loaded onto a silica gel column directly. Purification was performed by elution with ethyl acetate in hexane from 0 to 65% to afford the desired product (138mg, 59%): MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 459.22; ¹H NMR (400 MHz, *CHLOROFORM-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, q, *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).
- 15
- 20
- 25

Intermediate 34, 35



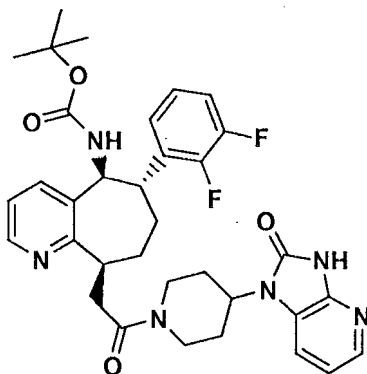
- 5 ethyl 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetate (34) and ethyl 2-((5S,6S,9R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetate (35). A mixture of (E)-ethyl 2-((5S,6S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-7,8-dihydro-5H-
- 10 cyclohepta[b]pyridin-9(6H)-ylidene)acetate (0.1383 g, 0.302 mmol) and 10% Pd/C (17.4 mg, 0.016 mmol) in methanol (4 mL) was stirred under hydrogen (1 atm) at room temperature for 24 h. The reaction was filtered through a pad of celite and the crude residue was concentrated. Flash chromatography using ethyl acetate in hexane from 0 to 50% to 85% gave the desired product (35 was more polar than 34): 34
- 15 (28mg, 20%): MS(ESI)[M+H⁺] = 461.22; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-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 (118mg, 85%):
- 20 MS(ESI)[M+H⁺] = 461.22; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-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, br. s), 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
- 25 H, m).

Intermediate 36



- 5 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetic acid. A mixture of lithium hydroxide (11.2 mg, 0.468 mmol) and ethyl 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetate (27.8mg, 0.060 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL)
- 10 and water (0.3 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was removed via high vacuum and the crude product (MS(ESI)[M+H⁺] = 433.17) was used as is in the next step.

Example 19



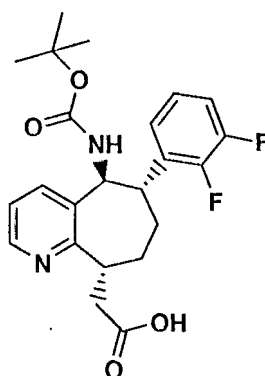
15

- tert-butyl (5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate. DEPBT (26.9 mg, 0.090 mmol) was added to a
- 20 dimethylformamide (4 mL) solution of 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-

6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetic acid (25.9 mg, 0.060 mmol), 1-(piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one (19.64 mg, 0.090 mmol) at room temperature. After stirring for 20 min, triethylamine (0.013 mL, 0.090 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water three times. The organic layer was separated, dried (Sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using methanol in methylene chloride from 0 to 10% gave the desired product (24.5mg, 65%): MS(ESI)[M+H⁺] = 633.36; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-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).

15

Intermediate 37

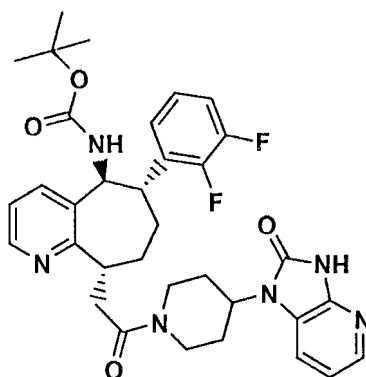


20 2-((5S,6S,9R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetic acid. A mixture of lithium hydroxide (11.2 mg, 0.468 mmol) and ethyl 2-((5S,6S,9R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetate (118.1 mg, 0.256 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) and water (0.3 mL) was stirred at room temperature over night. LCMS showed

25

complete conversion. The reaction was dried under high vacuum and the crude product (MS(ESI)[M+H⁺] = 433.17) was used as is in the next step.

Example 20

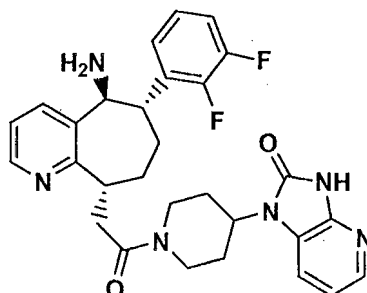


5

tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate. DEPBT (0.115 g, 0.384 mmol) was added to a dimethylformamide (4 mL) solution of 2-((5S,6S,9R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetic acid (0.111 g, 0.256 mmol), 1-(piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one (0.084 g, 0.384 mmol) at room temperature. After stirring for 20 min, triethylamine (0.054 mL, 0.384 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed three times with water. The ethyl acetate layer was separated, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using methanol in methylene chloride from 0 to 10% gave the desired product (145mg, 90%): MS(ESI)[M+H⁺] = 633.36; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 11.23 (1 H, br. s), 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).

25

Example 21



- 5 *1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one*. To a methylene chloride (5 mL) solution of tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate (0.1452 g, 0.229 mmol) was added TFA (1 mL, 12.98 mmol) at room temperature.
- 10 The reaction was stirred at room temperature for 3 h before removal of the solvent in vacuo. The crude mixture was partitioned between ethyl acetate and water. Sodium bicarbonate (sat) was added and the ethyl acetate layer was separated. The ethyl acetate layer was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Flash chromatography using methanol in methylene chloride from 0 to 10% gave a product
- 15 that was still somewhat impure. The product was further purified by prep TLC eluting with 10% methanol in methylene chloride (25.9 mg, 20%): MS(ESI)[M+H⁺] = 533.29; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-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
- 20 (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).

It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other

25 specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore desired that the examples be considered in all respects as illustrative and not restrictive, reference being made to the appended claims, rather than to the foregoing

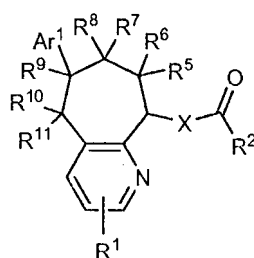
examples, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

5

CLAIMS

We claim:

- 5 1. A compound of Formula I



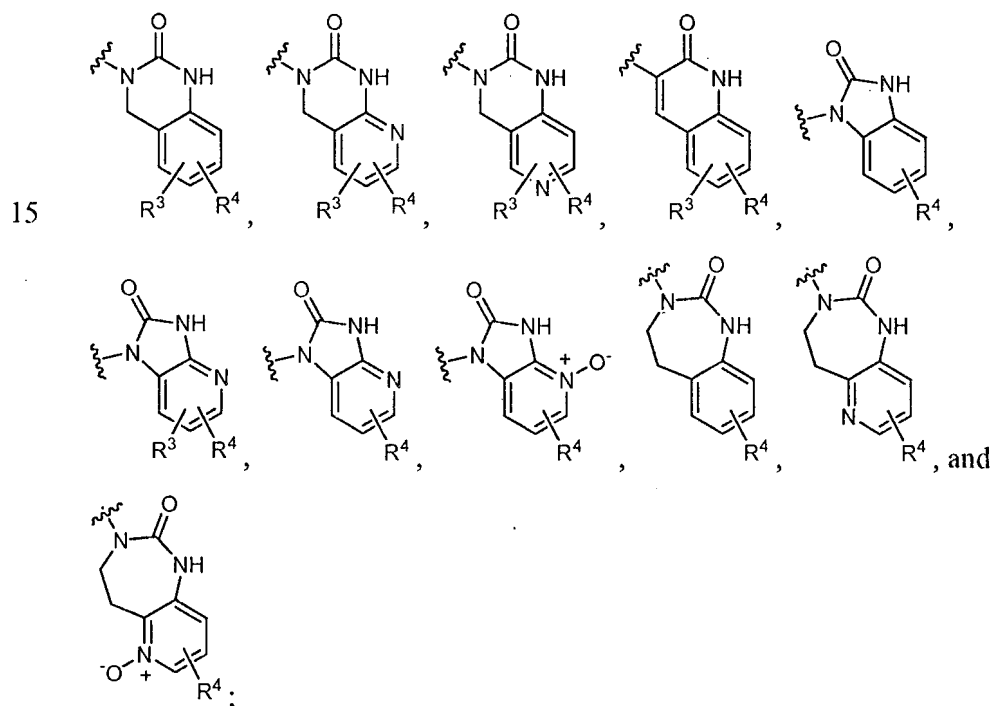
I

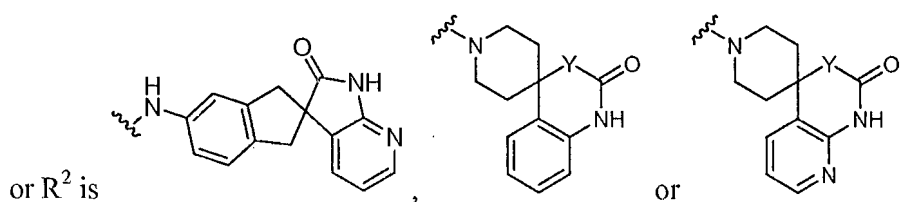
where:

- 10

R¹ is hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, or piperidinyl;

R² is piperidinyI substituted with 1 substituent selected from the group consisting of





R³ is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

5 R⁴ is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

R⁵ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

10 R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R⁷ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

15

R⁸ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

20 R⁹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R¹⁰ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

25 R¹¹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonyl, or benzyloxycarbonyl;

or R¹⁰ and R¹¹ taken together is O or N-OH;

30 provided that at least one of R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, or R¹¹ is not hydrogen;

Ar¹ is phenyl substituted with 0-3 substituents selected from the group consisting of cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, and alkylSO₂;

X is O, CH₂, or NH; and

5

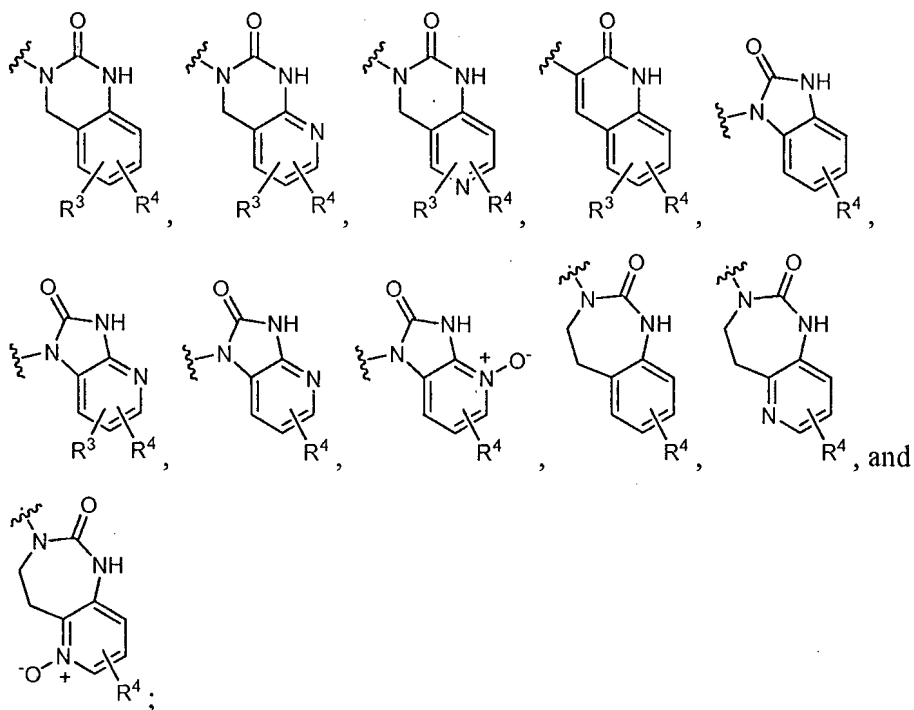
Y is a bond, O, CH₂, or NH;

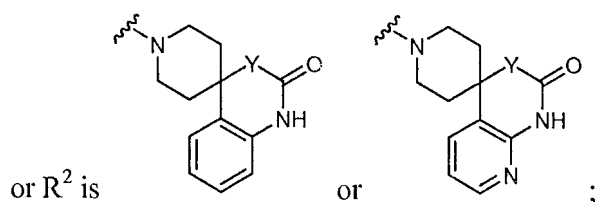
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 2. A compound of claim 1 where:

R¹ is hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, or piperidinyl;

15 R² is piperidinyl substituted with 1 substituent selected from the group consisting of





R³ is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

5 R⁴ is hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or haloalkoxy;

R⁵ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

10 R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R⁷ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

15

R⁸ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R⁹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or
20 dialkylamino;

R¹⁰ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

25 R¹¹ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

or R¹⁰ and R¹¹ taken together is oxo;

30 provided that at least one of R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, or R¹¹ is not hydrogen;

Ar¹ is phenyl substituted with 0-3 substituents selected from the group consisting of cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, and alkylSO₂;

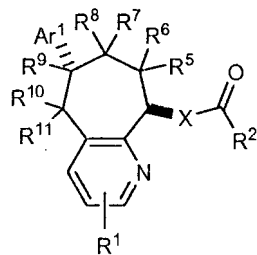
X is O, CH₂, or NH; and

5

Y is a bond, O, CH₂, or NH;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 3. A compound of claim 1 with the designated stereochemistry.

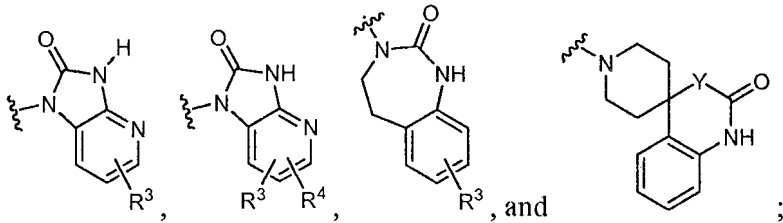


4. A compound of claim 3 where

15

R¹ is hydrogen, halo, cyano, amino, alkylamino, or dialkylamino;

R² is piperidiny1 substituted with 1 substituent selected from the group consisting of



20

R³ is hydrogen or halo;

R⁴ is hydrogen or halo;

25 R⁵ is hydrogen or hydroxy;

R^6 is hydrogen;

R^7 is hydrogen;

5 R^8 is hydrogen;

R^9 is hydrogen or hydroxy;

R^{10} is hydrogen, hydroxy, azido, amino, alkylamino, or dialkylamino;

10

R^{11} is hydrogen;

or R^{10} and R^{11} taken together is oxo;

15 provided that at least one of R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , or R^{11} is not hydrogen;

Ar^1 is phenyl substituted with 0-2 halo substituents;

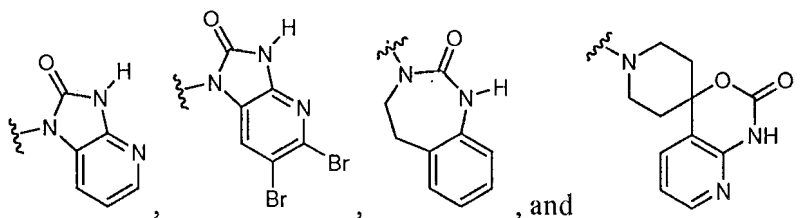
X is O, CH_2 , or NH; and

20

Y is O;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 5. A compound of claim 4 where R^1 is hydrogen; R^2 is piperidinyl substituted with 1 substituent selected from the group consisting of

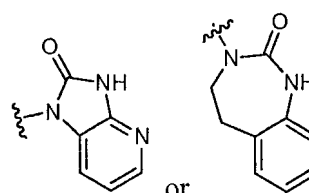


R^5 is hydrogen or hydroxy; R^6 is hydrogen; R^7 is hydrogen; R^8 is hydrogen; R^9 is hydrogen or hydroxy; R^{10} is hydroxy, azido, or amino; R^{11} is hydrogen; or R^{10} and

R¹¹ taken together is oxo; provided that at least one of R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, or R¹¹ is not hydrogen; Ar¹ is phenyl or difluorophenyl; X is O, CH₂, or NH; and Y is O; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 6. A compound of claim 1 where R¹ is hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, or piperidinyl.

7. A compound of claim 1 where R² is N-piperidinyl and is 4-substituted.



8. A compound of claim 7 where the substituent is

10

9. A compound of claim 1 where R⁵ is hydrogen, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydrogen, R¹⁰ is hydroxy, azido, or amino, and R¹¹ is hydrogen; or where R⁵ is hydrogen, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydrogen or hydroxy, and R¹⁰ and R¹¹ taken together is oxo; or where R⁵ is hydrogen, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydroxy, R¹⁰ is hydrogen or hydroxy, and R¹¹ is hydrogen; or where R⁵ is hydroxy, R⁶ is hydrogen, R⁷ is hydrogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is hydrogen, R¹⁰ is hydrogen, and R¹¹ is hydrogen.

15

10. A compound of claim 1 where Ar¹ is phenyl substituted with 2 halo substituents.

20

11. A compound of claim 10 where Ar¹ is 2,3-difluorophenyl.

12. A compound of claim 1 where X is O.

25

13. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

(6R, 9R)-6-(2,3-Difluorophenyl)-6-hydroxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;

30

- (9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl
4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- 5 (5S, 6R, 9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5,6-dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-
yl)piperidine-1-carboxylate;
- 10 (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-
yl)piperidine-1-carboxylate;
- 15 (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-
yl)piperidine-1-carboxylate;
- (5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-
yl)piperidine-1-carboxylate;
- 20 (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-
yl)piperidine-1-carboxylate;
- (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
25 cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-
yl)piperidine-1-carboxylate;
- (6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-6-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-
30 yl)piperidine-1-carboxylate;

- (5S,6S,9R)-5-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- 5 (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorophenyl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- 10 (6S,8R,9S)-6-(2,3-difluorophenyl)-8-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- 15 (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(methylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- 20 (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(dimethylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- (6S,9R,Z)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(hydroxyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- 25 (6S,9R,E)-6-(2,3-difluorophenyl)-5-(hydroxyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
- 30 (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-5-ylcarbamate;

tert-butyl (5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate;

5 tert-butyl (5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate;

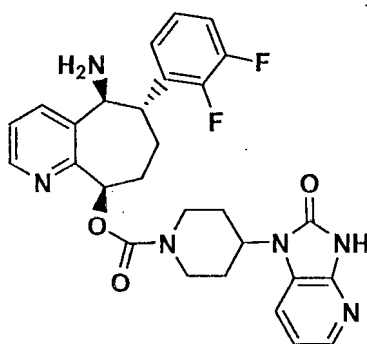
10 tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorophenyl)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-ylcarbamate; and

15 1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl)acetyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound of claim 1

20 (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;



25

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A composition comprising a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
16. The composition of claim 15 where the compound of claim 1 is (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate.
17. A method of treating a condition associated with aberrant levels of CGRP comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a patient.
18. The method of claim 17 where the condition is migraine.
19. The method of claim 17 where the compound of claim 1 is (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate.
20. The method of claim 18 where the compound of claim 1 is (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CGRP**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud
5 provisional de E.U.A. número de serie 61/251477 presentada el
14 de octubre de 2009.

Antecedentes de la invención

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

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina
20 (CGRP, por sus siglas en inglés) es un péptido natural de 37
aminoácidos que se identificó por primera vez en 1982 (Amara,
S. G. y col., 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
25 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.

Cuando se libera de la célula, el CGRP se une a
5 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. y col., Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. y col., Neurosci Lett 1990, 119, 195-8.). Se han
10 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. y col. TiPS 2000, 21, 432-438). No obstante, existe una
15 carencia de pruebas moleculares para el receptor CGRP2 (Brain, S. D. y col., TiPS 2002, 23, 51-53). El receptor CGRP1 tiene tres componentes: (i) un receptor transmembrana similar al receptor de calcitonina (CRLR, por sus siglas en inglés); (ii) la proteína modificadora de la actividad del
20 receptor transmembrana sencillo de tipo uno (RAMP1, por sus siglas en inglés); e (iii) la proteína componente del receptor intracelular (RCP) (Evans B. N. y col., 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
25 al receptor CGRP (McLatchie, L. M. y col., Nature 1998, 393,

333-339). La RCP se requiere para la transducción de señal (Evans B. N. y col., 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
5 normalmente con mayor afinidad observada para el antagonismo del receptor humano que para otras especies (Brain, S. D. y col., TiPS 2002, 23, 51-53). La secuencia de aminoácidos de RAMP1 determina la selectividad de especie, en particular el residuo aminoacídico Trp74 es responsable del fenotipo del
10 receptor humano (Mallee y col. J Biol Chem 2002, 277, 14294-8).

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
15 receptor del CGRP. Algunas de estas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migrañas, cefaleas en racima y otras cefaleas, lesiones térmicas, shock circulatorio, sofocos menopáusicos y asma. La activación del receptor de CGRP se ha implicado en la patogenia de las
20 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.). Los niveles séricos de CGRP están elevados durante las migrañas (Goadsby PJ, y col. Ann Neurol 1990;28:183-7) y el
25 tratamiento con fármacos antimigrañosos devuelve los niveles

de CGRP al valor normal coincidiendo con el alivio de las cefaleas (Gallai V. y col. *Cephalalgia* 1995;15: 384-90). Los migrañosos exhiben niveles basales elevados de CGRP en comparación con los controles ((Ashina M, y col., *Pain* 2000, 86(1-2):133-8.2000). La infusión intravenosa de CGRP produce cefalea duradera en migrañosos (Lassen LH y col. *Cephalalgia* 2002 Feb;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. y col., *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 responsabilidades cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con los agonistas no selectivos de 5-HT_{1B/1D}, "triptanos" (p. ej., sumatriptán).

Los antagonistas de CGRP han mostrado eficacia en estudios clínicos humanos. Véase 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 2009 Jan 20; 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 2008 Nov 25; Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; *Neurology* 2008 70:1304. Epub 2007 Oct 3.

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 nuevos 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

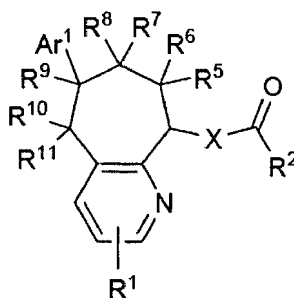
10

Descripción de la invención

La invención abarca una serie de compuestos antagonistas de CGRP, incluidas sales farmacéuticamente aceptables, composiciones, métodos para fabricarlas y métodos de usarlas en tratamiento terapéutico.

15

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



20

I

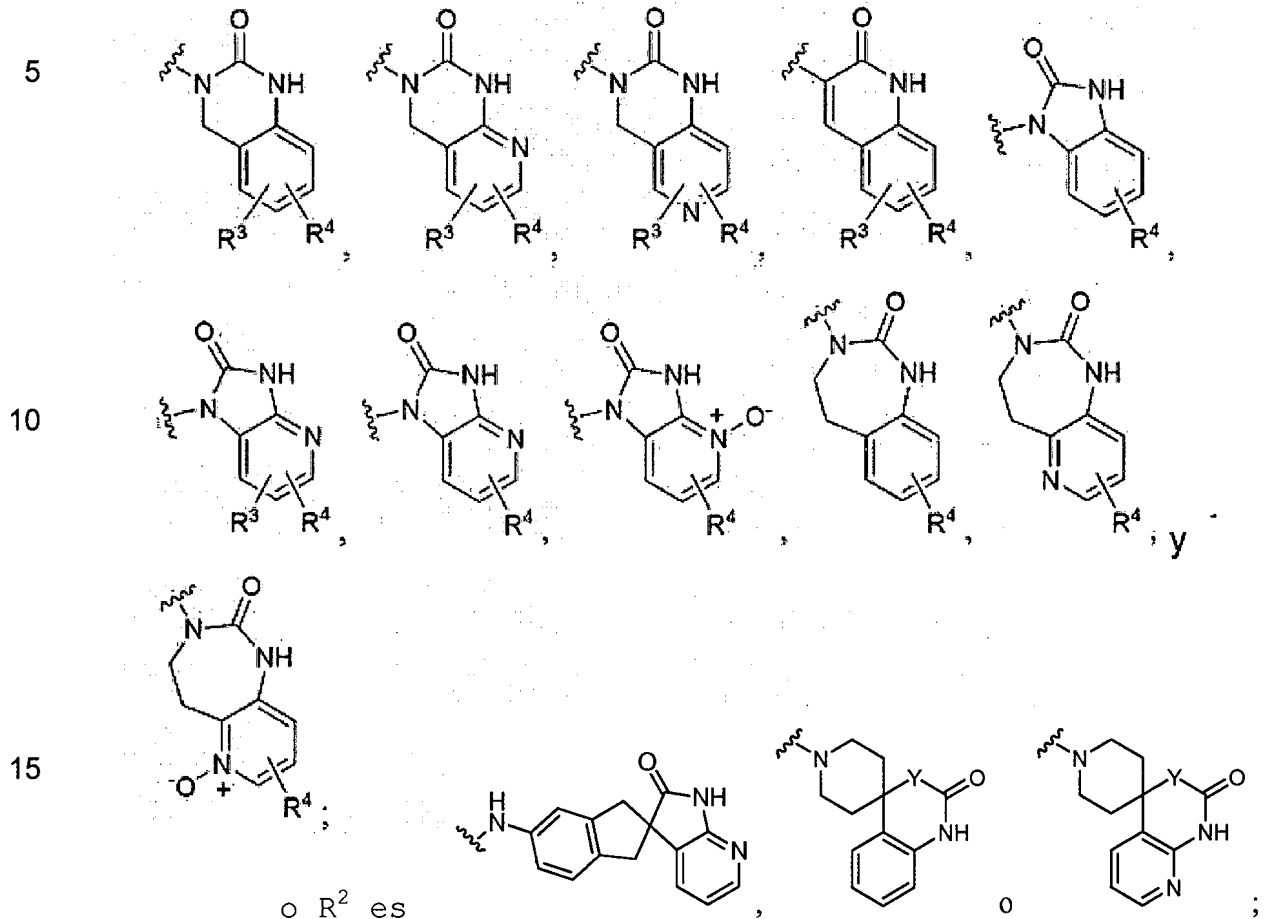
en la que:

R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino,

25

pirrolidinilo o piperidinilo;

R^2 es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente
seleccionado del grupo constituido por



R^3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

20 R^4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

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

25 R^6 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino alquilamino o dialquilamino;

R^7 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino alquilamino o dialquilamino;

R^8 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino alquilamino o dialquilamino;

5 R^9 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino alquilamino o dialquilamino;

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

10 R^{11} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo o benciloxicarbonilo;

o R^{10} y R^{11} juntos son O o N-OH;

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;

15 Ar^1 es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂.

X es O, CH₂ o NH; y

Y es un enlace, O, CH₂ o NH;

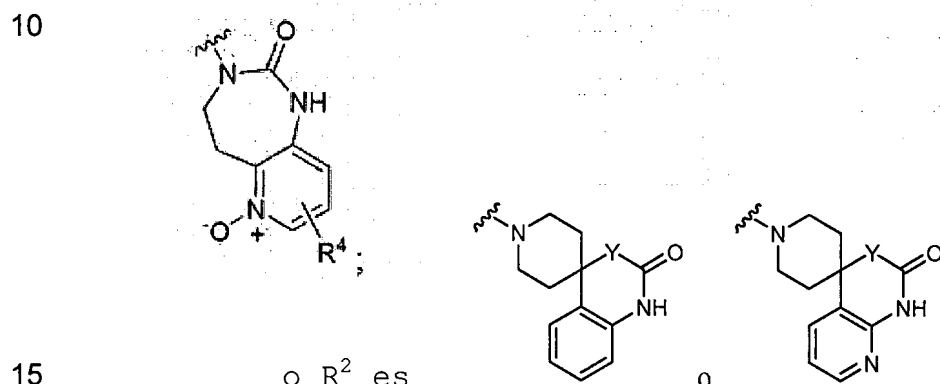
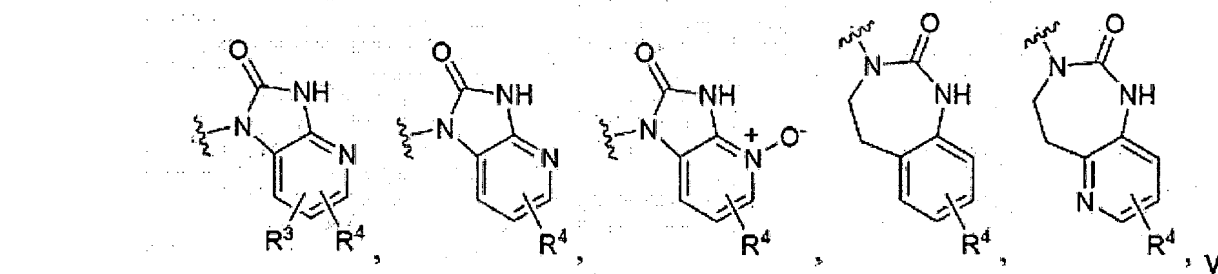
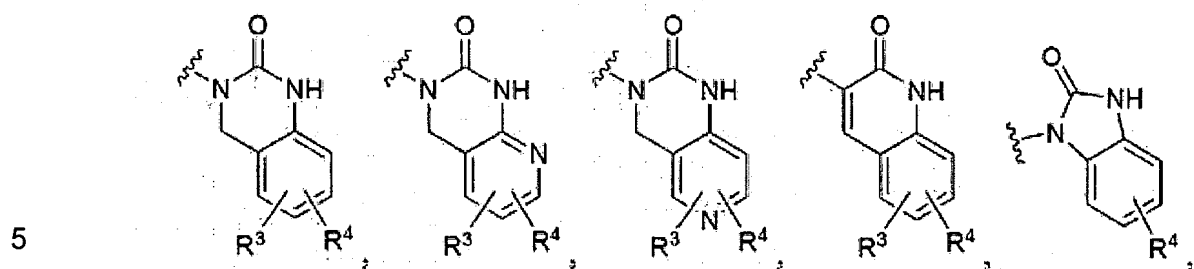
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^1 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo;

25 R^2 es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente

seleccionado del grupo constituido por



o R² es

o

;

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

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

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

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

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

R^8 es hidrógeno, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R^9 es hidrógeno, hidroxí, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

5 R^{10} es hidrógeno, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R^{11} es hidrógeno, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

o R^{10} y R^{11} juntos son oxo;

10 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 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂;

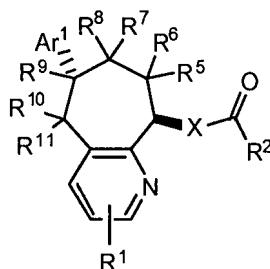
15 X es O, CH₂ o NH; y

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 con la estereoquímica designada.

20



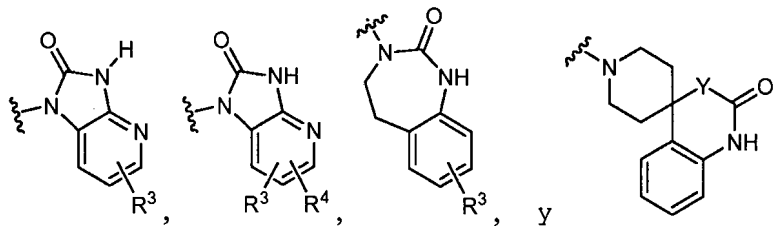
25

Otro aspecto de la invención es un compuesto de

fórmula I en el que

R^1 es hidrógeno, halo, ciano, amino, alquilamino o dialquilamino;

R^2 es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente
5 seleccionado del grupo constituido por



10 R^3 es hidrógeno o halo;

R^4 es hidrógeno o halo;

R^5 es hidrógeno o hidroxilo;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

15 R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno o hidroxilo;

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

R^{11} es hidrógeno;

20 o R^{10} y R^{11} juntos 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;

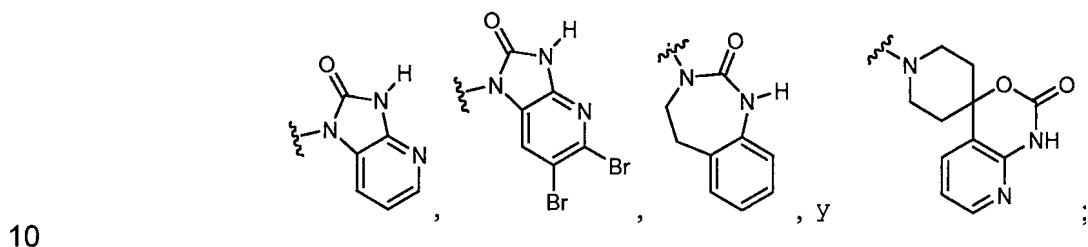
Ar^1 es fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo;

25 X es O, CH_2 o NH; y

Y es O;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en el que R¹ es hidrógeno; R² es piperidinilo
5 sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por

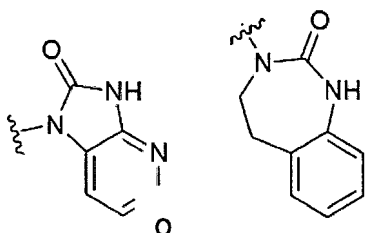


R⁵ es hidrógeno o hidroxilo, R⁶ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno; R⁸ es hidrógeno; R⁹ es hidrógeno o hidroxilo; R¹⁰ es hidroxilo, azido, o amino; R¹¹ es hidrógeno; o R¹⁰ y R¹¹ juntos son oxo; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷,
15 R⁸, R⁹, R¹⁰, o R¹¹ no sea hidrógeno; Ar¹ es fenilo o difluorofenilo;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

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en el que R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo.
20

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en el que R² es N-piperidinilo y está 4-sustituido. Otro aspecto de la invención es un compuesto de
25 fórmula I en el que el sustituyente es

-12-



5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidroxilo, azido o amino, y R^{11} es hidrógeno; o en el que R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno o hidroxilo, y R^{10} y R^{11} juntos son oxo; o en el que R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidroxilo, R^{10} es hidrógeno o hidroxilo, y R^{11} es hidrógeno; o en el que R^5 es hidroxilo, R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es hidrógeno.

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

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que Ar^1 es 2,3-difluorofenilo..

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

25 El alcance de cualquier caso de una variable, incluidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Ar^1 , 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
5 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
10 un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroxialquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por de 1 a 6 átomos de carbono
15 para el resto alquilo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo sustituido con monohalo a alquilo sustituido con perhalo. "Arilo" incluye sistemas de anillo aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. "Amino" incluye restos
20 de amina primera, secundaria y terciaria. "Carbonilo" significa CO. "Oxi" significa -O-. "Aminocarbonilo" significa -N(R)C(=O)-. "Oxicarbonilo" significa -OC(=O)-. "Metilencarbonilo" significa -CHIDRÓGENOC(=O)-. "Amino(ciano)iminometilo" significa -NHC(=NCN)-. Los
25 términos parentéticos y multiparentéticos están

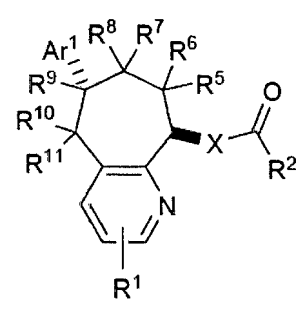
destinados a aclarar las relaciones de unión a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

5 La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraponos no contribuyen significativamente a la actividad o toxicidad fisiológica de los compuestos y como tales
10 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,
15 bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amoniaco, aluminio, benztatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio,
20 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
25 todas las formas estereoisoméricas y tautoméricas de los

compuestos.

5



10

15

20

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 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, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado por otro lado. Dichos compuestos pueden tener una variedad e usos potenciales, por ejemplos como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Métodos de síntesis

25

Los compuestos pueden prepararse mediante métodos

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

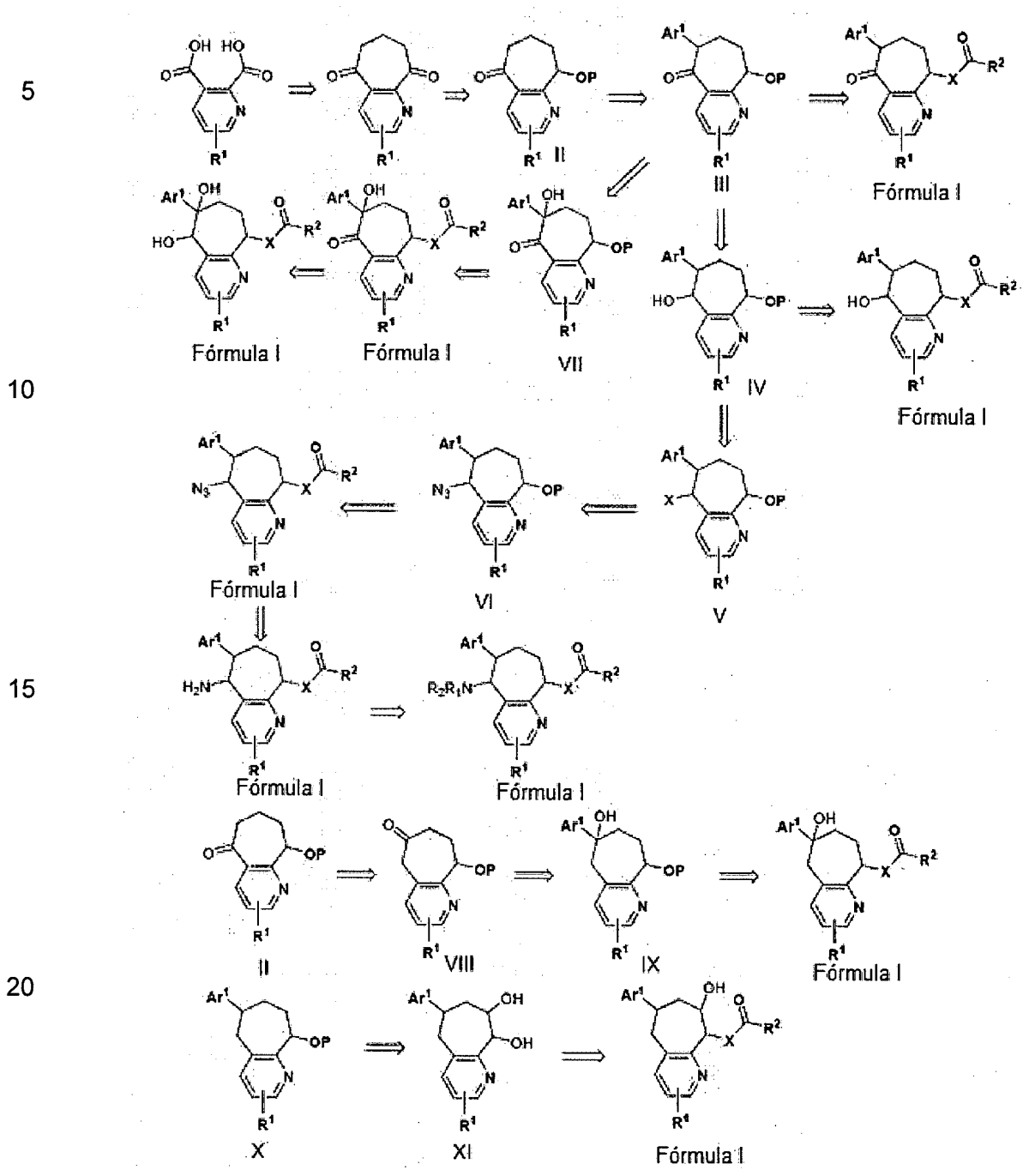
En general, las abreviaturas usadas en los Esquemas se siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la presente y en los ejemplos se definen como sigue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida
25 sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "Metanol" para

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" 5 para acetato de etilo; "TETRAHIDROFURANO" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilenodiaminatetraacético; "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 10 CF₃(CF₂)₃SO₂-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

Algunos compuestos de fórmula I se pueden sintetizar a través de los siguientes Esquemas generales. La estructura II previa conocida podría arilarse con varios bromuro de arilo para generar III. III podría desprotegerse y procesarse adicionalmente hasta obtener 15 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 20 halogenados V. V podría convertirse en intermedios halogenados V. A través de los intermedios VI se podrían preparar varias azida, derivados de amina. El grupo cetina del II previamente conocido podría transponerse a intermedios de cetona VIII y varios grupos arilo podrían añadirse para generar intermedios IX, que podrían después convertirse 25 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.

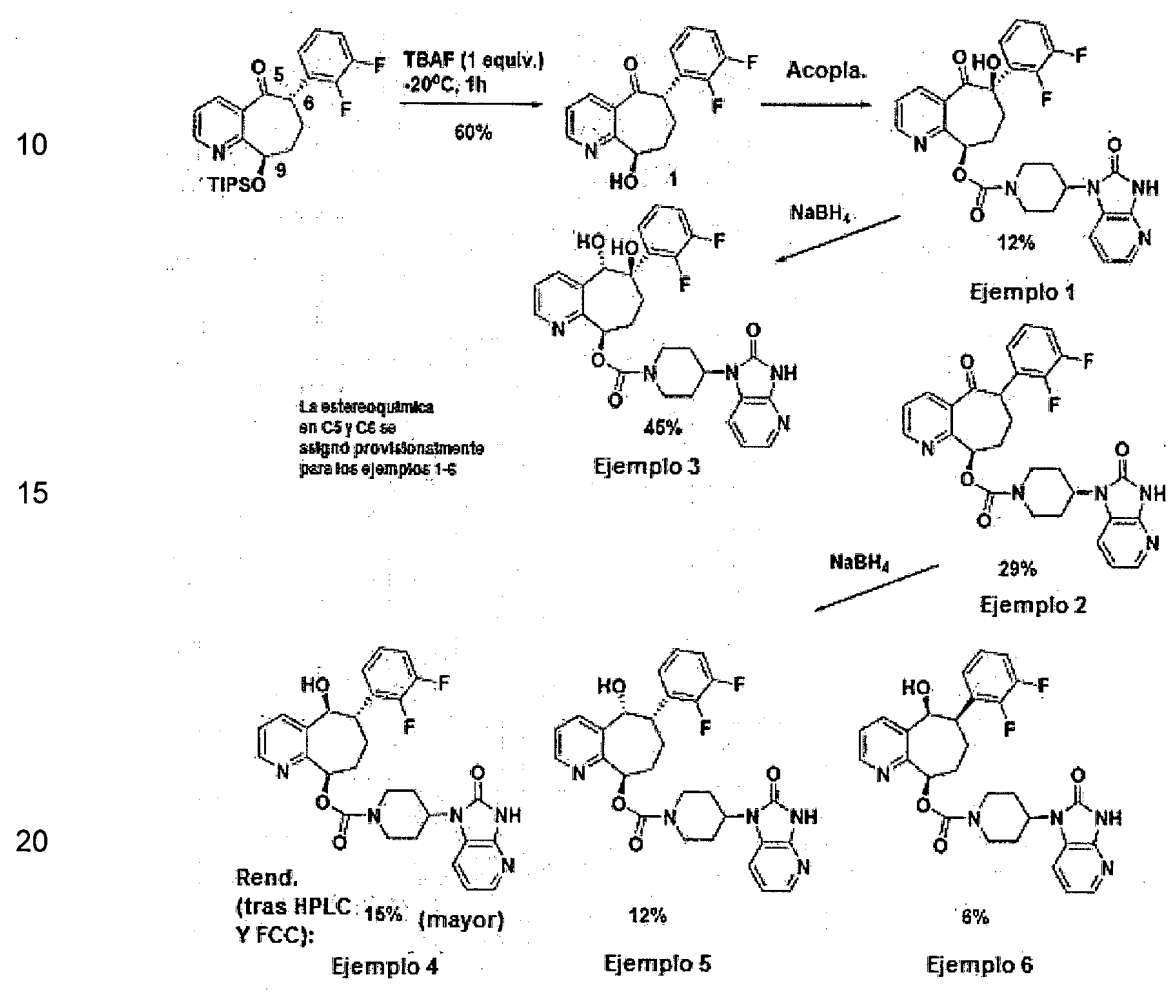
Esquema general



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 estándar, 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.

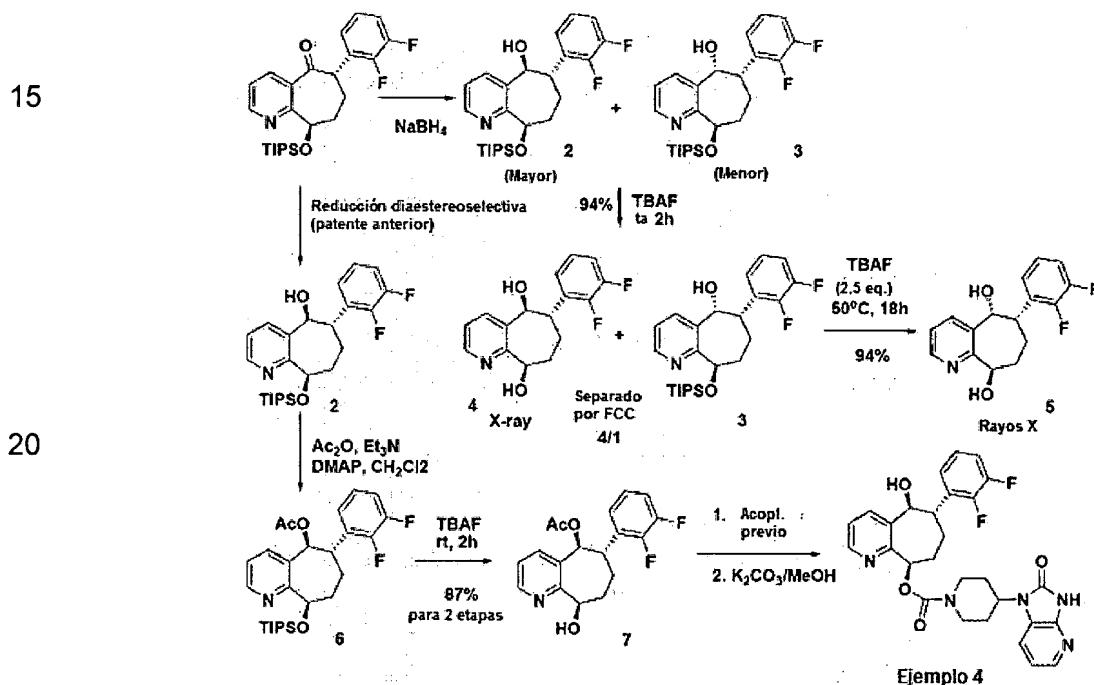
Esquema 1



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 sólo 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, que coincidió con el de la síntesis previa no estereoespecífica.

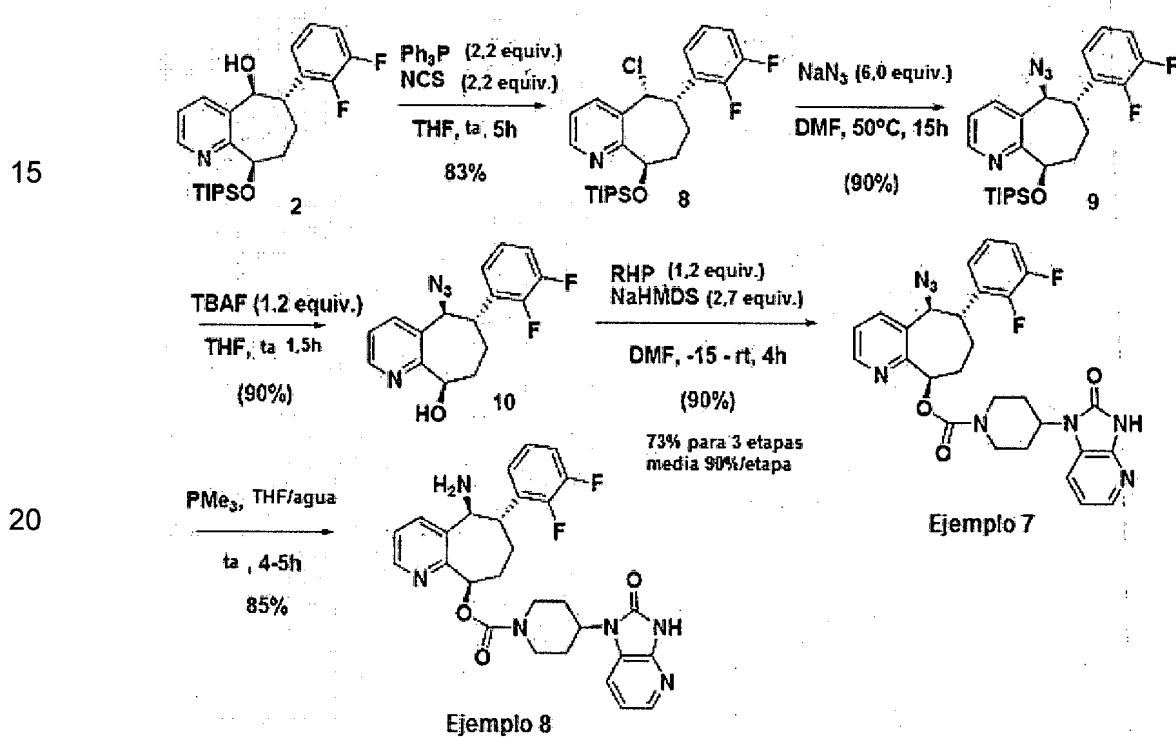
Esquema 2



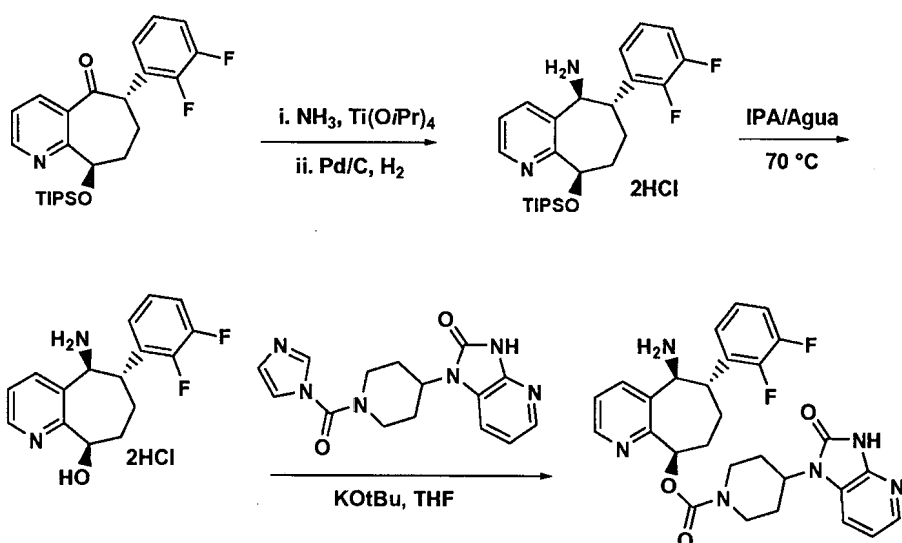
Como se muestra en el Esquema 3, el compuesto 2 se podría convertir en el cloruro 8 con un

rendimiento del 83% mediante tratamiento con Ph_3P y NCS. El cloruro 8 podría convertirse en la azida intermedia 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 TETRAHIDROFURANO dio el análogo amino, ejemplo 8.

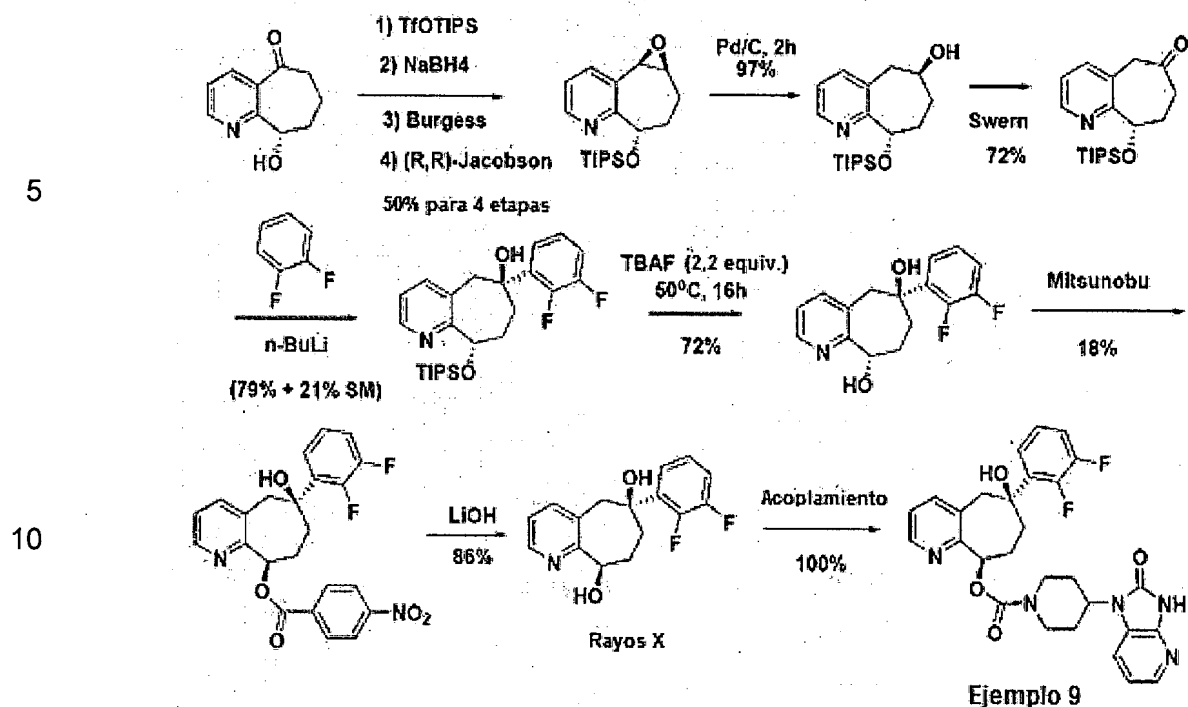
Esquema 3



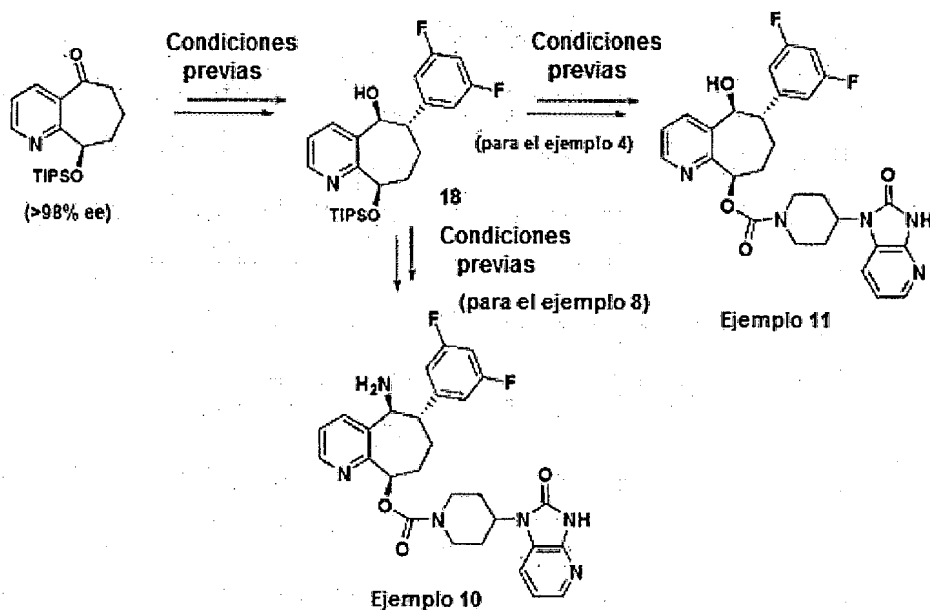
El Esquema 3a ilustra una síntesis alternativa del ejemplo 8.

Esquema 3a

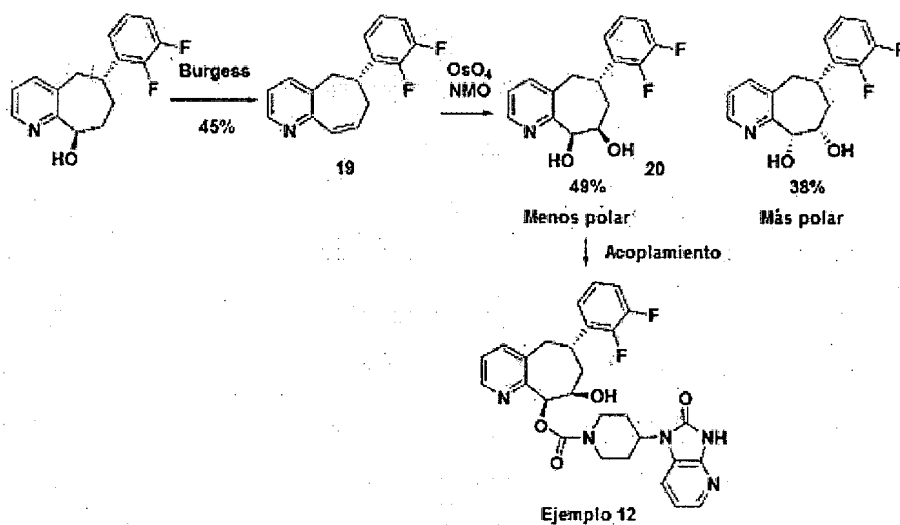
Como se muestra en el Esquema 4, una (S)-hidroxilcetona previamente conocida se convirtió en el epóxido quiral 11 en 4 etapas con un rendimiento global del 40%. La hidrogenación abrió el epóxido al alcohol 12 con un rendimiento del 97%. La oxidación de Swern dio la cetona 13, que reaccionó con 2,3-difluorofenilo 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 estereoquímica 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 estándar con un rendimiento cuantitativo.

Esquema 4

La variación de los grupos arilo se pone de
 15 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 métodos descritos para los ejemplos 8 y
 4, respectivamente, que también se describieron en la
 20 sección experimental.

Esquema 5

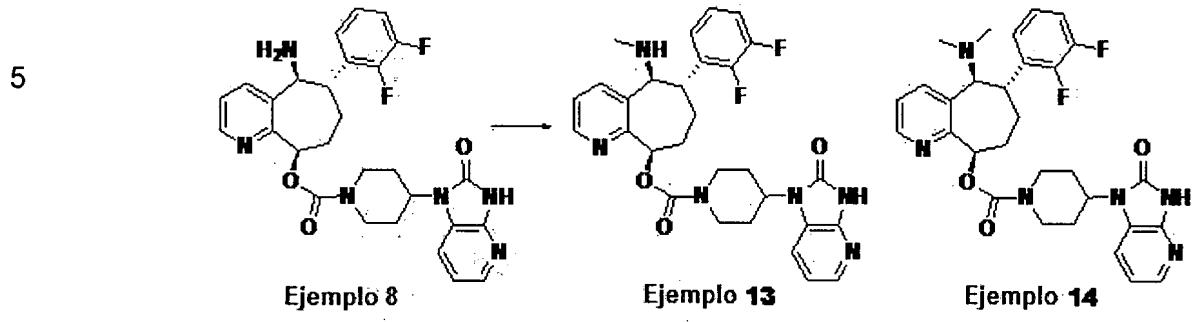
Como se representa en el Esquema 6, se obtuvo el compuesto 19 a partir del alcohol mostrado mediante tratamiento previo con el reactivo de Burgess. La dihidroxilación estándar dio dos dioles diaestereoméricos separables, de los cuales el compuesto trans 20 menos polar se convirtió en el ejemplo 12.

Esquema 6

Como se muestra en el ejemplo 7, los análogos de

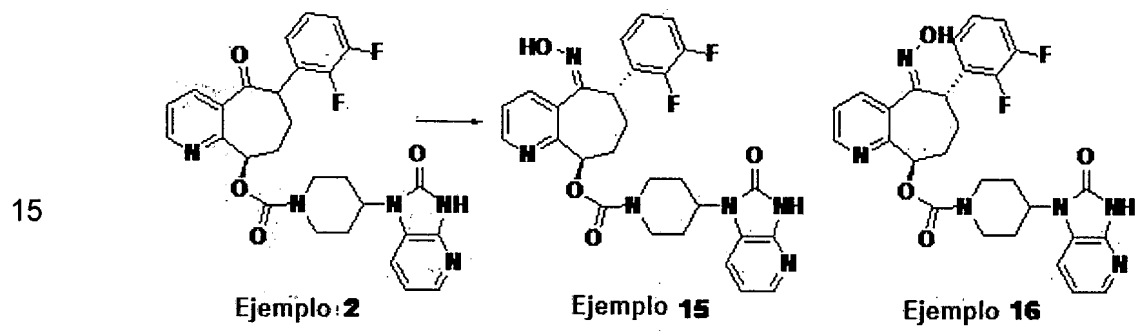
mono- y bis-metilatedamina simplemente se realizaron tratando el ejemplo 8 análogo de amino con formaldehído y NaBH₃CN.

Esquema 7

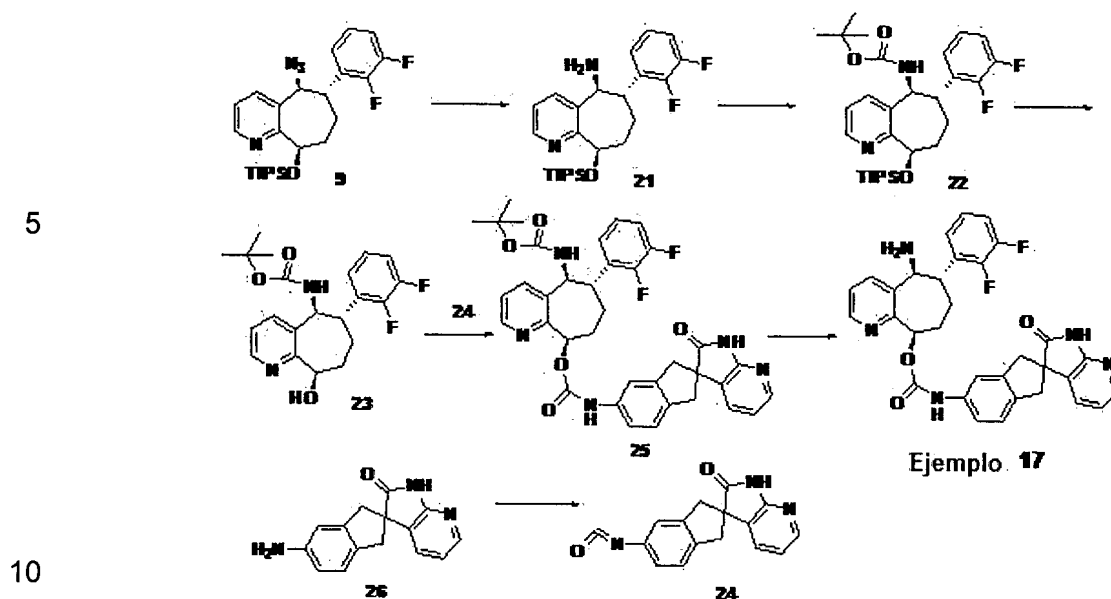


El Tratamiento del ejemplo 2 con hidroxilamina dio los productos oxima como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8

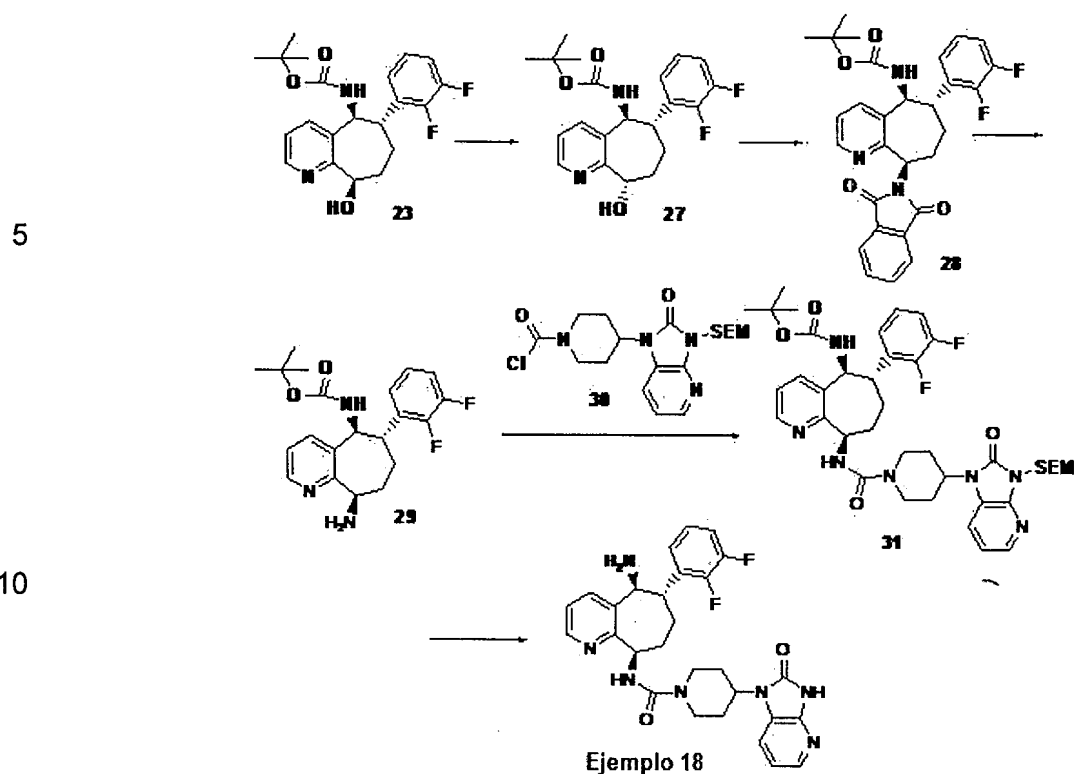


El grupo azida del intermedio 9 podría reducirse a la amina 21 y protegerse con Boc como se muestra en el Esquema 9. Tras la desprotección, el grupo alcohol puede reaccionar con isocianatos tales como 24, que se preparó en una etapa a partir de la anilina 28, para dar el carbamato intermedio 25. Tras la desprotección, se puede obtener el ejemplo 17.

Esquema 9

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-protegida. 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

20 desprotección del grupo Boc.

Esquema 10

Como se indica en el Esquema 11, el

15 intermedio 23 también se pudo convertir en la cetona intermedio 21 mediante oxidación de Swern. La cetona se convirtió en el éter insaturado 33 mediante reacción de Wittig. El intermedio 33, tras

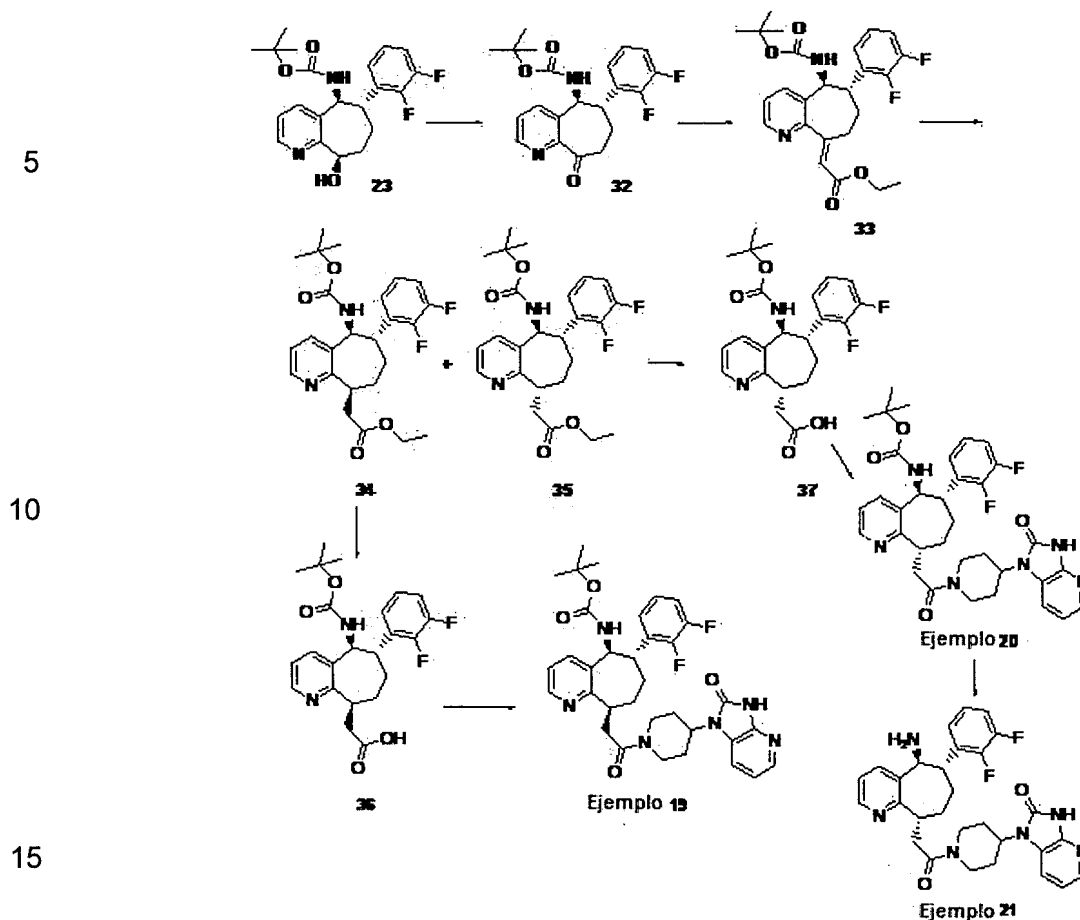
hidrogenación, dio dos isómeros separables 34 y 35.

20 Tanto el 34 como el 35 se hidrolizaron mediante LiOH acuoso para dar los ácidos intermedios 36 y 37, respectivamente. Tras condiciones de acoplamiento estándar, los intermedios 36 y 37 se convirtieron en los ejemplos 19 y 20, respectivamente. El ejemplo 20

25 se convirtió en el ejemplo 21 mediante tratamiento

con TFA.

Esquema 11



veces con solución salina tamponada con fosfato (NaCl 155 mM, Na_2HPO_4 3.3 mM, KH_2PO_4 1.1 mM, pH 7.4) y se incubaron durante 5-10 minutos a 4°C en tampón de lisis hipotónico constituido por 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 polytron. 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. El homogeneizado SK-N-MC se alicuotó y almacenó a -80°C.

15 *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, MgCl_2 5 mM, 0.005% Triton X-100) y se transfirieron (volumen 50 µl) en placas de ensayo de 96 pocillos. [^{125}I]-CGRP (GE Healthcare o Perkin-Elmer) se 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 (7µg/pocillo) se añadió en un
5 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, 0.1% de BSA) seguido inmediatamente por
10 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
15 resultantes se analizaron usando una ecuación de unión competitiva de cuatro parámetros (XLfit v 2.0) y la CI50 se definió como la concentración de un compuesto de la invención requerida para desplazar el 50% de la unión a radioligando. La concentración del
20 ensayo final de [¹²⁵I]-CGRP fue 18 pM. La Kd media para [¹²⁵I]-CGRP es 2 5.4 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	IC ₅₀ del Receptor de CGRP Humano (nM)
5	1	410
	2	28
	3	500
	4	0.16
	5	1.3
	6	8.6
	7	0.13
10	8	0.04
	9	na
	10	0.20
	11	0.89
	12	12
	13	0.19
15	14	2.0
	15	28
	16	40
	17	1.2
	18	0.80
	19	na
	20	na
20	21	>1000

Composiciones farmacéuticas y métodos de
tratamiento

Los compuestos de Fórmula I inhiben el receptor de
25 CGRP. Como tales, son útiles para tratar afecciones o

trastornos asociados con niveles aberrantes de CGRP o cuando los niveles moduladores de CGRP pueden tener beneficios terapéuticos.

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

Generalmente, los compuestos se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas compuestas por una
10 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad necesaria para proporcionar un beneficio
15 significativo al paciente determinado por las personas que practican la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables son los portadores conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas habituales,
20 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
25 excipientes convencionales (tales como agentes de unión y

humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes).

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, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales, incluidos los métodos 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 responsable juicio médico.

Se ha postulado que los inhibidores al nivel del receptor del CGRP son útiles en condiciones fisiopatológicas en las que se ha producir una excesiva activación del receptor del CGRP. Algunas de estas incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migrañas, cefaleas en racima y otras cefaleas, lesiones térmicas, shock circulatorio, sofocos menopáusicos y asma. La activación del

CGRP se ha implicado en la patogenia de las cefaleas migrañosas (Edvinsson L. CNS Drugs 2001;15(10):0.745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362.).

5 Durante la migraña los niveles en suero de CGRP están elevados (Goadsby P. J. y col. Ann. Neurol. 1990, 28, 183-7) y el Tratamiento con fármacos antimigrañosos devuelve los niveles de CGRP al valor normal con alivio del dolor de cabeza (Gallai V. y col. Cephalalgia 1995, 15, 384-90). Los

10 migrañosos exhiben niveles basales elevados de CGRP en comparación con los controles ((Ashina M, y col., Pain 2000, 86(1-2):133- -8). La infusión intravenosa de CGRP produce un dolor de cabeza duradero en migrañosos (Lassen L.H. y col. Cephalalgia. 2002, 22(1), 54-61). Los estudios preclínicos

15 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. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 298, 551-8). Por tanto, los antagonistas del receptor de

20 CGRP pueden presentar un nuevo tratamiento para las migrañas que evita las responsabilidades cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con los agonistas no selectivos de 5-HT_{1B/1D}, "triptanos" (p. ej., sumatriptán).

Otro aspecto de la invención es un método para

25 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 método 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.

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 método de tratar la migraña o dolor de cabeza.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar inflamación (particularmente la inflamación neurogénica), dolor, lesión térmica, shock 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.

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos seleccionados del grupo constituido por (a) regulación

inmunitaria en la mucosa intestinal (b) efecto protector
contra lesiones anafilácticas cardíacas (c) estimulación o
prevención de la estimulación con interleucina-1b (IL-1b) de
la resorción ósea (d) modulación de la expresión de
5 receptores NK1 en neuronas espinales y (e) enfermedades
inflamatorias de las vías aéreas y enfermedad pulmonar
obstructiva crónica, incluida el asma. Véase (a) Calcitonin
Receptor-Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal
Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger,
10 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,
15 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-
20 311; (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
25 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
- 5 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
- 10 CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eihiro; Nagai, Ryozi; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School
- 15 of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. 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
- 20 Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin, Alemania. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; and (g) Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika;
- 25 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.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento usando combinaciones de compuestos de fórmula I con uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por inhibidores de la COX-2, AINE, aspirina, acetaminofén, triptanos, ergotamina y cafeína para el
10 tratamiento de la migraña.

"Migraña", "dolor de cabeza" y términos relacionados son como entienden los médicos en ejercicio. Migraña abarca todas las clases de migraña, incluidas la común, la clásica, en racimo, fulgurante, hemipléjica,
15 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
20 beneficiarse del tratamiento tal como determinen los médicos en ejercicio.

Descripción de modalidades específicas

En general, las abreviaturas siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la
25 especificación y los ejemplos tal como se define a

continuación: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica;
"DMF" para N,N-dimetilformamida; "Metanol" para metanol;
"NBS" para N-bromosuccinimida; "TFA" para ácido
trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio-aluminio;
5 "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;
"TETRAHIDROFURANO" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido
etilenediaminotetraacético; "Et₂O" para éter dietílico;
10 "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.

15 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
20 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
25 retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por

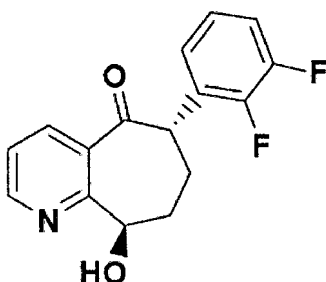
pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "satd" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Esp. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para
5 espectroscopia de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "EMCL" para espectrometría de masas con cromatográfica de líquidos, "HPLC" para cromatográfica de líquidos de presión alta, "RP
10 HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatográfica 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 cuarteto, "m" para multiplete, "a" para
15 ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicos familiares para un experto en la técnica.

Los espectros de resonancia magnética con protones (RMN ¹H) se registraron en un Bruker AC 300 o AC 500. Todos
20 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
25 designan del siguiente modo: s, singlete; d, doblete; t,

triplete; c, cuarteto; 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 40% de Metanol-60% de H₂O-0.1% de TFA y terminando con la composición del disolvente del 95% de METANOL-5% DE H₂O-0.1% de TFA. Los productos se analizaron mediante un instrumento HPLC usando una columna XTERA (3.0 x 5.0 mm S7) a partir del disolvente A (10% de Metanol-90% de agua-0.1% de ácido trifluoroacético (TFA)) y alcanzando el disolvente B (10% de agua-90% de metanol-0.1% de TFA) sobre un tiempo de gradiente de 2 minutos. El caudal es de 5 ml/min y el tiempo de retención (Tr) del producto se midió a una longitud de onda de 220 nm.

Intermedio 1

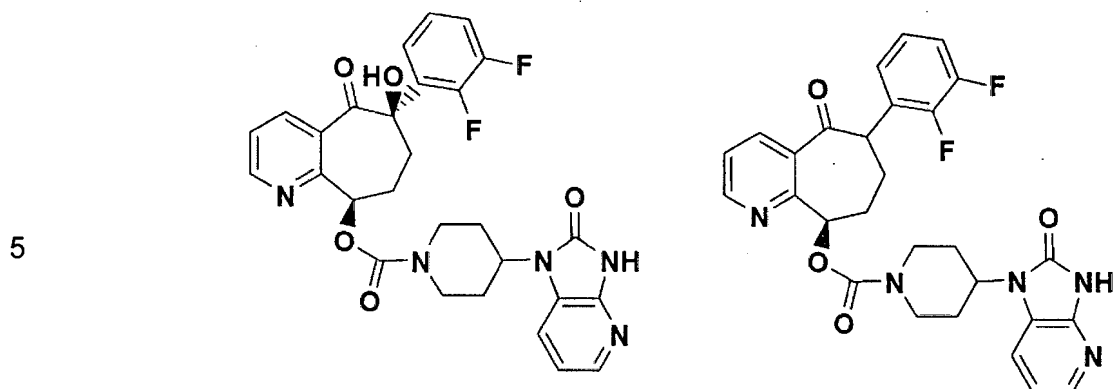
20



(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 introdujo (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) para
5 dar 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
10 de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. Se
separaron las capas y la capa acuosa se extrajo
adicionalmente con acetato de etilo. Las capas
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
secaron y se concentraron hasta un aceite marrón.
15 FCC (25 g de columna en gel de sílice) hasta 100% de
acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (112
mg, 62%). RMN 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
20 - 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 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-5Hciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 2). En un

15 matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se introdujo (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) (se sometió a azeotropismo 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) en DMF (3

20 ml) para dar una suspensión de color Amarillo claro en nitrógeno. 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

25 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 capas se separaron y la
5 capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta 10% de metanol/cloruro de metileno dio el producto deseado (ejemplo
10 2, 60 mg, 29%, una mezcla de diastereómeros), así como un producto oxidado (ejemplo 1, 25.5 mg, 12%, un único diaestereómero), ambos en forma de sólidos blancos).

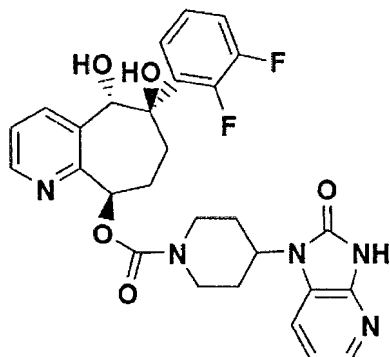
Ejemplo 2: EM(ESI) $[M+H]^+$ = 534.40; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 11.35 (a. s., 1 H) 8.76 (a. s., 1 H)
15 8.00 - 8.17 (m, 1 H) 7.88 - 8.00 (m, 1 H) 7.29 - 7.55 (m, 2 H) 6.82 - 7.19 (m, 4H) 6.20 (a. s., 1 H) 4.58 (a. s., 1 H) 4.24 - 4.51 (m, 2 H) 4.12 (c, J = 7.22 Hz, 1 H) 2.75 - 3.17 (m, 2 H) 2.02 - 2.68 (m, 6 H) 1.89 (a. s., 2 H).

Ejemplo 1: EM(ESI) $[M+H]^+$ = 550.43; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10.77 (a. s., 1 H) 8.72 (a. s., 1 H)
20 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 (a. s., 1 H) 6.22 (a. s., 1 H) 4.40 (a. s., 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
25 H); RMN ^{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

5



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)-5,6-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il4-(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) para dar un solución incolora. Se añadió borohidruro sódico ₄ (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. Se concentró y se purificó directamente mediante HPLC prep. Se añadió bicarbonato sódico saturado para basificar la solución y los volátiles se eliminaron mediante alto vacío. Los sólidos restantes se lavaron de forma repetida con cloruro de metileno y se filtraron. La solución se concentró hasta un

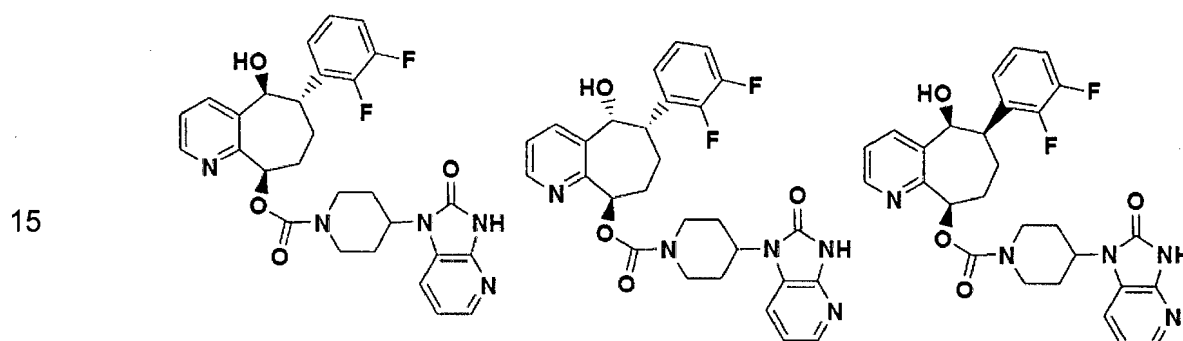
15

20

25

sólido blanco (12.2 mg, 45%). El compuesto era un diaestereómero sencillo, pero la estereoquímica relativa no se estableció enérgicamente. EM(ESI) $[M+H]^+$ = 552.44; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10.36 (a. s., 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 (a. s., 1 H) 4.96 (a. s., 1 H) 4.56 (a. s., 1 H) 4.41 (a. s., 2 H) 3.71 - 3.94 (m, 1 H) 2.98 (a. s., 2 H) 2.50 (a. s., 1 H) 2.33 (a. s., 3H) 1.90 (a. s., 5 H); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -135.86, -138.16.

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 introdujo (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-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 (44.4 mg, 0.083 mmol) (ejemplo 2) en metanol (1 ml) para dar 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 picos, todos ellos con el PM deseado ($M+H = 536$). Probablemente son diaestereómeros. La mezcla se concentró y purificó directamente mediante HPLC-prep (sistema 0.1% de TFA-metanol-agua) para dar tres picos (orden de elución: Ejemplo 4 > 5 > 6, recogidas sólo las fracciones puras). La concentración directa (solución ácida) al 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 para obtener las bases libres individuales. Después se purificaron individualmente mediante FCC hasta 10% de metanol/cloruro de metileno para dar los productos del ejemplo 4 (6.7 mg, 14%), del ejemplo 5 (5.5 mg, 12%) y del ejemplo 6 (3.0 mg, 6%) en forma de sólidos blancos. La estereoquímica relativa no se asignó estrictamente. Se

obtuvieron las RNM ^1H y ^{19}F se obtuvieron, mientras que no se obtuvieron CLEM y la HPLC adicionales (cantidades limitadas).

Ejemplo 4: NMR ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm
 10.21 (a. s., 1 H) 8.52 (d, $J = 3.53$ Hz, 1 H) 7.97 - 8.16
 5 (m, 2 H) 7.47 (a. s., 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, $J = 10.4$ 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 ^{19}F (376
 10 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -137.26 - -136.84 (m, 1 F) -142.46 -
 -142.13 (m, 1 F).

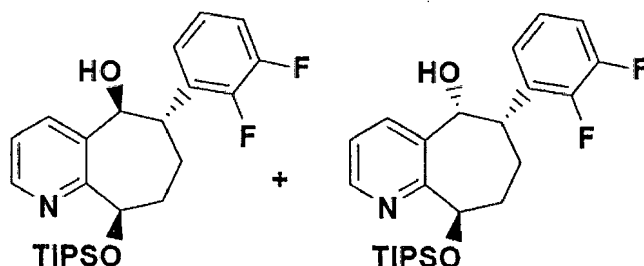
Ejemplo 5: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm
 10.04 (a. s., 1 H) 8.60 (dd, $J = 4.78, 1.26$ Hz, 1 H) 8.05
 (a. s., 1 H) 7.66 (d, $J = 6.55$ Hz, 1 H) 7.31 (dd, $J =$
 7.43, 4.91 Hz, 3H) 7.03 - 7.17 (m, 2 H) 6.91 - 7.03 (m, 1 H)
 15 6.25 (d, $J = 5.79$ Hz, 1 H) 4.80 (d, $J = 8.56$ Hz, 1 H) 4.18
 - 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 (a.
 s., 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -138.28 (m, 1
 F) 143.94 (m, 1 F).

20 Ejemplo 6: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm
 9.47 (a. s., 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 (a. s., 1 H)
 4.85 (s, 1 H) 4.61 (a. s., 3H) 3.36 (a. s., 1 H) 2.55 -
 25 3.15 (m, 3H) 2.35 (a. s., 1 H) 1.83 - 2.04 (m, 3H) 1.57 -

1.80 (m, 4H); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -138.49
(a. s., 1 F) -144.30 (m, 1 F).

Intermedios 2, 3

5



(Mayoritario) (Minoritario)

10

(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

15

100 ml se introdujo (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-

(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

ciclohepta[b]piridin-5-ona (510 mg, 1.144 mmol)

(principalmente trans) metanol (5 ml) para dar una solución

incolora. Se añadió borohidruro sódico (87 mg, 2.289 mmol) y

20

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora

(10:00 am). La CLEM indicó conversión completa. El metanol

se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua y

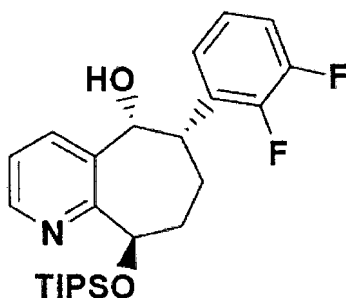
acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica

se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite

25

amarillo claro (492 mg, 96%).

Intermedio 4



5

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (mezcla de intermedios 2 y 3, 224.3 mg, 0.501 mmol) en TETRAHIDROFURANO (4 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TBAF (0.752 ml, 0.752 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

15 La CLEM indicó conversión completa del pico principal, mientras que el minoritario no cambió. El tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica

20 combinada se lavó con salmuera, se secó, se concentró con sulfato sódico hasta un aceite marrón. La FCC hasta 50% de acetato de etilo/hexano dio el producto intermedio 2 sin modificad (38 mg, 17%) en forma de un sólido cristalino blanco y el producto intermedio 4 (95 mg, 65%) en forma de un

25 aceite incoloro (solidificar en reposo). El intermedio 4 se

cristalizó adicionalmente y se obtuvieron cristales sencillos. Su estereoquímica relativa se demostró mediante estudios de rayos X.

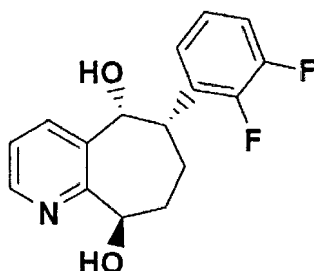
Intermedio 3: EM(ESI) $[M+H]^+$ = 448.43; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8.34 - 8.48 (m, 1 H) 7.62 (d, J = 7.55 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J = 7.81, 4.78 Hz, 1 H) 6.89 - 7.05 (m, 1 H) 6.67 - 6.82 (m, 1 H) 6.24 (a. s., 1 H) 5.81 (a. s., 1 H) 5.38 (d, J = 4.78 Hz, 1 H) 3.93 (a. s., 1 H) 2.59 (a. s., 1 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(ESI) $[M+H]^+$ = 292.26; RMN ^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 (a. s., 1 H) 2.17 - 2.38 (m, 2 H) 2.04 - 2.13 (m, 1 H) 1.39 - 1.58 (m, 1 H); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -137.35 - -136.88 (m, 1 F) -142.50 - -142.13 (m, 1 F); RMN ^{13}C (101 MHz, CLOROFORMO d) δ ppm 157.58 (s, 1 C) 150.05 - 152.35 (dd, J = 12.5 y 199 Hz, 1 C) 147.63 - 149.87 (dd, J = 13.0 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 (a. s., 1 C) 122.74 (s, 1 C) 115.75 (d, J = 16.96 Hz, 1 C) 71.37 (s, 1 C) 71.12

(s, 1 C) 46.21 (a. s., 1 C) 35.70 (s, 1 C) 32.83 (s, 1 C).

Intermedio 5

5



((5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-

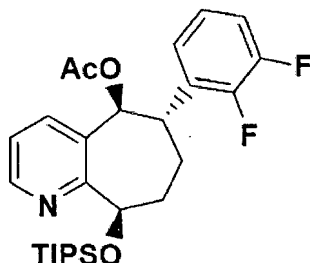
tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (91 mg, 0.203 mmol) (intermedio 3) en TETRAHIDROFURANO (2 ml) para dar una solución incolora. Se 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. Se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron hasta un aceite marrón. La FCC hasta 50% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (55.5 mg, 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.

25

EM(ESI) [M+H⁺] = 292.26; RMN 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 (a. s., 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 (a. s., 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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -138.73 - -138.11 (m, 1 F) -144.45 - -144.03 (m, 1 F); RMN ^{13}C (101 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 160.75 (s, 1 C) 149.14 - 151.82 (dd, $J = 14.0$ y 246 Hz, 1 C) 146.49 - 149.15 (dd, $J = 12.0$ 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) 77.94 (s, 1 C) 70.62 (s, 1 C) 40.42 (s, 1 C) 36.62 (s, 1 C) 26.81 (s, 1 C).

Intermedio 6



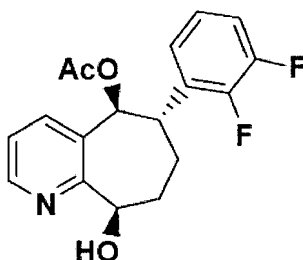
20

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 introdujo (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-

25

(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (1.004 g, 2.243 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) para dar 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 capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite incoloro (100%), que se pasó directamente a la siguiente reacción sin purificación ni caracterizaciones adicionales. EM(ESI) [M+H⁺] = 490.26.

Intermedio 7

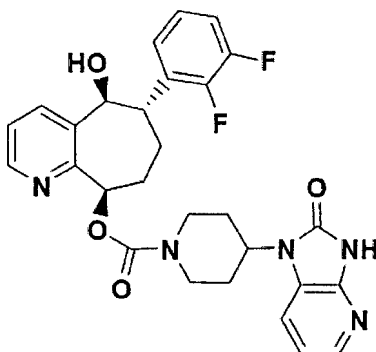


acetato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo acetato de (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (1.098 mg, 2.243 mmol) (se sometió a azeotropismo con benceno seco) en tetrahidrofurano (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TBAF (2.69 ml, 2.69 mmol) y la solución amarillo claro

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 capas se separaron. La capa orgánica
 5 se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta dar un aceite incoloro. La purificación mediante FCC hasta 70% de acetato de etilic/hexano dio el producto deseado (648 mg, 87% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

EM(ESI) $[M+H^+]$ = 334.21; RMN ^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 (a. s., 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)
 15 2.06 - 2.19 (m, 1 H) 1.80 (s, 3H) 1.48 - 1.63 (m, 1 H); RMN ^{13}C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 16 8.96 (s, 1 C) 157.96 (s, 1 C) 149.66 - 151.75 (d, J = 12.6 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 =
 20 11.56 0 Hz, 1 C) 131.99 (s, 2 C) 123.90 - 124.24 (m, 2 C) 122.89 (a. s., 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 (a. s., 1 C) 35.66 (s, 2 C) 32.68 (s, 2 C) 2 0.28 (s, 2 C); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -
 25 138.20 - -137.93 (m, 1 F) -143.38 - -143.16 (m, 1 F).

Ejemplo 4



5

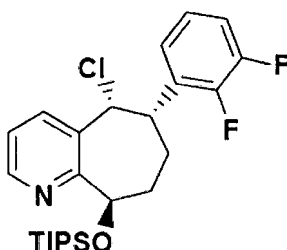
4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5Hciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 4). En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno se introdujo acetato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (96.7 mg, 0.290 mmol) (se sometió a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (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 roja 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

25

los volátiles. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se
5 concentraron hasta dar un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta 10% de metanol/cloruro de metileno dio el producto protegido con acetato (2° pico, 51 mg, 30%, no puro) así como el producto final alcohol (3^{er} pico, 20 mg, 13%).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se
10 introdujo (5S,6S,9R)-5-acetoxi-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (51 mg, 0.088 mmol) (el producto protegido con acetato anterior) en metanol (1 ml) para dar un solución
15 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 capas se separaron (no hay producto en la capa
20 acuosa mediante CLEM). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un sólido blanco. La purificación mediante FCC hasta 10% de Metanol/CH₂Cl₂ dio el producto deseado (28 mg, 56%) en forma de un sólido amarillo claro. Se obtuvieron las RMN ¹H y ¹⁹F y
25 coincidieron con las del ejemplo 4 anterior.

Intermedio 8



5

(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

10 ml secado en horno se introdujo NCS (0.751 g, 5.62 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) para dar una suspensión incolora.

Se añadió Ph₃P (1.475 g, 5.62 mmol). Después de agitar en nitrógeno durante 5 minutos, se añadió a la suspensión gris (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-

15 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (1.007 g, 2.250 mmol) en una porción. La suspensión rojiza resultante se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos se disolvieron gradualmente hasta obtener una solución marrón. Tras 5 horas, la CLEM indicó conversión completa. Se eliminó el

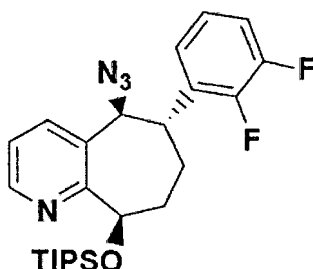
20 tetrahidrofurano y el aceite rojo restante se purificó directamente mediante ISCO (columna de sílice de 240 g) hasta 60% de acetato de etilo/hexanos. El acetato de etilo puro eluyó el componente no polar y el producto eluyó mediante 10% de metanol (con NH₄OH 2.0M) in cloruro de metileno. Las

25 fracciones del producto se combinaron y repurificaron

mediante FCC hasta 50% de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (869 mg, 83%).

EM(ESI) $[M+H]^+$ = 466.22; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-
 5 d) δ ppm 8.55 (d, J = 3.53 Hz, 1 H) 7.63 (a. s., 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 (a. s., 3H) 2.09 -
 2.20 (m, 1 H) 1.14 - 1.23 (m, 3H) 1.04 - 1.14 (m, 9 H) 1.01
 10 (d, J = 7.30 Hz, 9 H).

Intermedio 9



15

(5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-9-

(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

ciclohepta[b]piridina. En un matraz de fondo redondo de 100

20 ml se introdujo (5R,6S,9R)-5-cloro-6-(2,3-difluorofenil)-9-
 (triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

ciclohepta[b]piridina (566 mg, 1.214 mmol) en DMF (5 ml) para

dar una solución incolora. Se añadió azida sódica (474 mg,

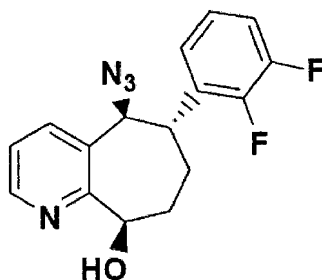
7.29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en

25 nitrógeno durante 2.5 horas. La CLEM indicó únicamente muy

poca reacción. 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. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite incoloro. El producto bruto se pasó a la reacción siguiente sin purificación y caracterizaciones adicionales. La purificación a menor escala dio la muestra analítica:

EM(ESI) $[M+H^+]$ = 473.27; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-
 10 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 (a. s., 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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ
 15 ppm -137.68 - -137.36 (m, 1 F) -141.78 - -141.54 (m, 1 F).

Intermedio 10



20

(5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-9-
 (triisopropilsililoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
 ciclohepta[b]piridin-9-ol. En un matraz de fondo redondo de
 25 100 ml se introdujo (5R,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-

9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (0.732 g, 1.549 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TBAF (1.859 ml, 1.859 mmol) y la solución amarillo
5 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 capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta dar un
10 aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta 60% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (peso bruto 480mg) en forma de un aceite incoloro. La purificación a menor escala dio la muestra analítica:

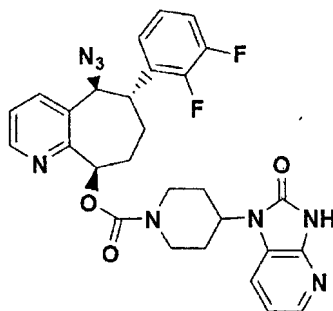
EM(ESI) [M+H⁺] = 317.22; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-
15 d) δ ppm 8.51 (dd, J = 4.91, 1.38 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 7.30 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J = 7.81, 5.04 Hz, 1 H) 7.06 - 7.20 (m, 2 H) 6.94 - 7.05 (m, 1 H) 5.91 (a. s., 1 H) 5.03 (d, J = 10.32 Hz, 1 H) 4.92 (dd, J = 11.21, 2.39 Hz, 1 H) 2.84 - 3.02 (m, 1 H) 2.37 - 2.49 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.07 -
20 2.17 (m, J = 14.38, 4.94, 3.05, 3.05 Hz, 1 H) 1.40 - 1.64 (m, 1 H); RMN 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 =
25 6.94, 3.85 Hz, 2 C) 123.84 (a. s., 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 (a. s., 1 C) 35.71 (s, 3C) 33.45 (s, 2 C); RMN ^{19}F (376
MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -137.55 - -137.20 (m, 1 F) -142.28 -
-141.89 (m, 1 F).

5

Ejemplo 7

10



15

20

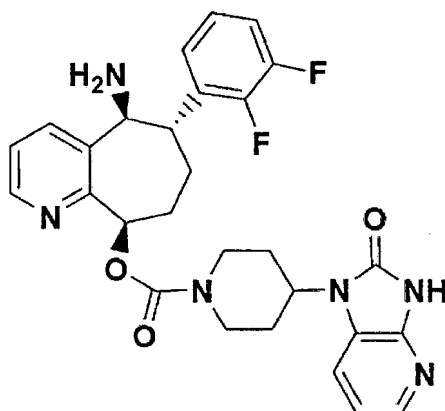
25

(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
introdujo (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)
(se sometió a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-
dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato
de 4-nitrofenilo (0.713 g, 1.859 mmol) en DMF (8 ml) para dar
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 marrón
resultante se agitó en nitrógeno a $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas
y a temperatura ambiente durante 2 horas. La CLEM mostró conversión

completa. La reacción se inactivó con solución de carbonato sódico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron hasta dar un aceite marrón. La purificación mediante FCC hasta 8% de metanol/CH₂Cl₂ dio el producto deseado (pico mayoritario, 632mg, 73% para 3 etapas) en forma de una espuma amarillo claro.

EM(ESI) [M+H⁺] = 561.27; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm
 1 1.50 (a. s., 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 (a. s., 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 ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137.30 - -137.01 (m, 1 F) -142.32 - -142.03 (m, 1 F).

Ejemplo 8

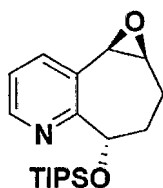


25

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 introdujo (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (620 mg, 1.106 mmol) (ejemplo 7) en tetrahidrofurano (5 ml) para dar un solución incolora. Se añadió TRIMETILFOSFINA (3.32 ml, 3.32 mmol, 1.0M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la CLEM no mostró EM. Se añadió H₂O (0.080 ml, 4.42 mmol) y la mezcla se agitó a durante otras 3 horas. La CLEM mostró conversión completa en el producto deseado. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó directamente mediante FCC hasta 10% de metanol en CH₂Cl₂ para dar el producto (510mg, 85%) en forma de un sólido blanco. EM(ESI)[M+H⁺] = 535.23; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1 0.39 (a. s., 1 H) 8.52 (d, J = 3.78 Hz, 1 H) 8.09 (d, J = 5.04 Hz, 2 H) 7.46 (a. s., 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 ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -136.90 (a. s., 1 F) - 142.48 - -142.21 (m, 1 F).

Intermedio 11



5 **El epóxido.** 1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno se introdujo (5S)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (3.16 g, 17.83 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) para dar una solución marrón. Después de enfriar hasta 0°C, se añadieron, mediante jeringuilla, TIPS-
10 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 capas se separaron y la capa orgánica se lavó
15 con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite marrón. El producto bruto se usó directamente en la reacción siguiente.

$$\text{EM(ESI)} [\text{M}+\text{H}^+] = 334.28.$$

2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se
20 introdujo (S)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona (5.95 g, 17.83 mmol) (bruto) en metanol (50 ml) para dar una solución marrón. Se añadió NaBH₄ (0.675 g, 17.83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CLEM indicó
25 conversión completa. El aetanol se eliminó y el residuo se

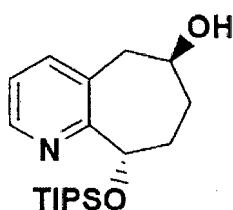
repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta dar un aceite marrón, que se pasó a la siguiente reacción sin purificación ni
5 caracterizaciones adicionales. $\text{EM(ESI)}[\text{M}+\text{H}^+] = 336.28$ (CLEM mostró dos diastereómeros).

3. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (9S)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ol (5.98 g, 17.83 mmol) e hidróxido
10 de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamonio, sal interna (6.37 g, 26.7 mmol) en benceno (100 ml) para dar una suspensión. Se calentó a reflujo (baño de aceite precalentado de 85°C) con agitación en nitrógeno durante 5 horas. La CLEM mostró conversión completa. Los volátiles se eliminaron y el
15 residuo se repartió entre solución de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta dar un aceite marrón (6.3 g), que se usó directamente en 80304-040 sin purificación ni caracterizaciones adicionales. $\text{EM(ESI)}[\text{M}+\text{H}^+]$
20 = 318.32.

4. En un matraz de fondo redondo de 2 litros se introdujo 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-
25 dihidro-7H-ciclohepta[b]piridina (5.66 g, 17.83 mmol) (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-tert-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 capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con celite, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite oscuro. La purificación mediante FCC hasta 50% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro (2.98 g, 50% para 4 etapas). RMN 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).

20

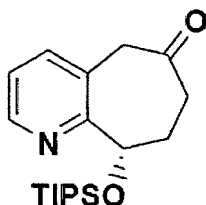
Intermedio 12

25

(6S,9S)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo el intermedio 11 (2.98 g, 8.93 mmol) en metanol (60 ml) para dar una solución amarilla. Se añadió PdC (1.475 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, 97%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación y caracterizaciones adicionales. EM(ESI) $[M+H^+] = 336.35$.

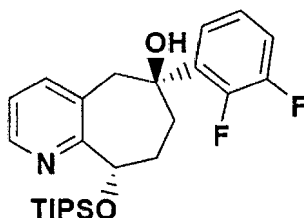
Intermedio 13



(S)-9-(triisopropilsililoxi)-8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6(7H)-ona. En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno se introdujo CLORURO DE OXALILO (9.54 ml, 19.08 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) para dar una solución incolora a $-55^\circ C$ 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) (bruto, se sometió a azeotropismo con benceno seco) disuelto en 8 ml de CH₂Cl₂ (más 8 ml de aclarado) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -50-55°C durante 40 minutos adicionales. A través de una jeringuilla se añadió Et₃N (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 capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron hasta dar un aceite marrón. La purificación mediante FCC hasta 50% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro (2.08g, 72%). EM(ESI)[M+H⁺] = 334.35; RMN ¹H (400 MHz, 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



5

(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 introdujo 1,2-difluorobenceno

10 (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 mmol) a través de una

jeringuilla. Después de agitar la mezcla entre -65 y -60°C

durante 30 minutos (amarillo muy claro), se enfrió hasta -

15 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

convirtió en amarillo) y la reacción se agitó a -78°C durante

20 1 hora (amarillo) y a temperatura ambiente durante 30 minutos

(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

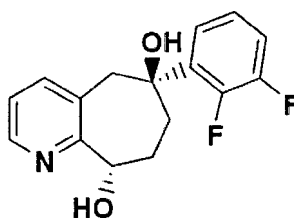
agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa

25 orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró con

Na₂SO₄ hasta un aceite marrón. La purificación mediante FCC hasta 80% de acetato de etilo/hexano dio el EM recuperado (197 mg, 21%) en forma de un aceite amarillo, así como los productos deseados (977 mg, 79%) en forma de un aceite incoloro. EM(ESI) [M+H⁺] = 448.33; RMN 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 (a. s., 1 H) 4.63 (d, *J* = 13.85 Hz, 1 H) 3.02 - 3.28 (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

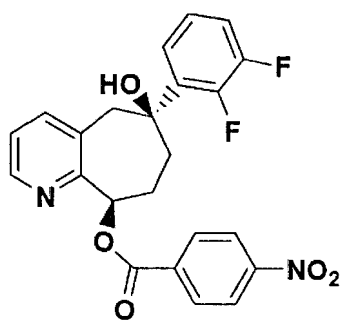
15



(6*S*,9*S*)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (6*R*,9*R*)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-6-ol (977 mg, 2.183 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) para dar 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 capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron hasta dar un aceite marrón. La purificación mediante FCC hasta 10% de metanol/CH₂Cl₂ dio el producto deseado en forma de un sólido blanco (458 mg, 72 %). EM(ESI) [M+H]⁺ = 292.21; RMN 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 (a. s., 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 ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -137.37 (a. s., 1 F) - 137.99 (d, *J* = 15.52 Hz, 1 F).

Intermedio 16



25

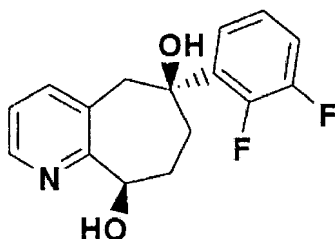
4-nitrobenzoato de (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-

hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (6S,9S)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol (458 mg, 1.572 mmol) (se
5 sometió a azeotropismo con benceno seco) en tetrahidrofurano (8 ml) para dar una solución de coloro naranja claro. Se añadieron ácido 4-nitrobenzoico (394 mg, 2.358 mmol) y Ph3P (619 mg, 2.358 mmol) en nitrógeno. Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0.464 ml, 2.358 mmol). La
10 mezcla se dejó agitar durante la noche. 15 horas: La CLEM mostró conversión completa, pero el producto deseado fue minoritario. Se concentró hasta dar un aceite amarillo claro y se purificó directamente mediante FCC (5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100%) para dar el producto deseado (125
15 mg, 18%) en forma de un sólido blanco.

EM(ESI) [M+H⁺] = 441.20.

Intermedio 17

20



25

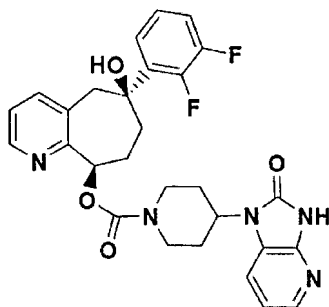
(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 4-nitrobenzoato de (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

ciclohepta[b]piridin-9-ilo (125 mg, 0.284 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) para dar 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
5 conversión completa. Se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta dar un sólido blanco. La purificación
10 mediante FCC hasta 6% de metanol/CH₂Cl₂ dio el producto deseado en forma de un sólido cristalino blanco (71 mg, 86%). Se recogieron unos pocos cristales y se obtuvo la estructura en rayos X para confirmar la estereoquímica cis-diol. EM(ESI) [M+H⁺] = 292.21; RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm
15 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 (a. s., 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 (a. s., 1 H) 2.11 (ddd, J = 14.19, 5.95, 3.97 Hz, 1 H) 1.96
20 - 2.06 (m, 1 H) 1.74 - 1.91 (m, 1 H); RMN ¹⁹F (470 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -138.91 - -138.74 (m, 1 F) -139.22 - -139.06 (m, 1 F); RMN 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, 3C) 138.44 (d, J = 8.64 Hz, 1 C) 129.37 (s, 1
25

C) 123.89 - 124.57 (m, 2 C) 122.48 (s, 3C) 120.84 (s, 1 C)
 116.22 (d, $J = 17.28$ Hz, 2 C) 7 1.79 (m, 3C) 7 1.70 (m, 4C)
 44.30 (d, $J = 4.80$ Hz, 2 C) 39.65 (s, 1 C) 31.29 (s, 2 C).

Ejemplo 9

5



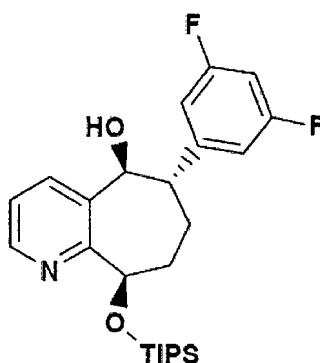
10

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 introdujo (6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-6,9-diol (71 mg, 0.244 mmol) (se sometió a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (121 mg, 0.317 mmol) en DMF (2 ml) para dar una suspensión de color amarillo claro en nitrógeno. Gota a
 15 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 NaHCO₃ saturada y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la
 20
 25 capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (la CLEM no

mostró producto en la fase acuosa). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (amarillo), salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron hasta dar un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta 10% de metanol/CH₂Cl₂ dio el producto deseado (131mg, 100%) en forma de polvo blanco. CLEM y HPLC mostraron una pureza > 99%. EM(ESI) [M+H⁺] = 536.26; RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.31 (a. s., 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 (a. s., 2 H) 4.40 (a. s., 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 ¹⁹F (470 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -138.72 (d, J = 15.15 Hz, 2 F).

Intermedio 18



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

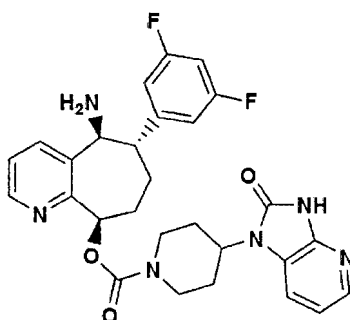
1. La mezcla de 2-metilpropan-2-oleato de sodio

(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-
5 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 N₂. El disolvente se eliminó en su mayoría mediante
vacío y la reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa
de acetato de etilo se lavó con agua tres veces antes de
10 secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar. La columna ultrarrápida
con acetato de etilo en hexanos de 0 a 35% a 50% dio el
producto de arilación deseado (rendimiento del 51%). HPLC
Tr= 3.55 min, EM(ESI)[M+H⁺]=446.26; RMN ¹H (400 MHz,
CLOROFORMO-d) δ ppm 8.64 (dd, J = 4.91, 1.64 Hz, 1 H) 7.89 -
15 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 ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm
-10 9.94 - -10 9.73 (s) , 111.37 (s).

20 2. A la 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 N₂. La
25 reacción se agitó a 0°C de 9:43 am a 11:43 am y se continuó

agitando durante 4 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 bruto se suspendió en acetato de etilo, que se lavó con agua tres veces. La columna ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos de 0 a 10% dio el producto deseado (rendimiento del 56%). HPLC Tr= 3.05 min, EM(ESI) [M+H⁺]=44 8.26; RMN 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 ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -109.90 (t, *J* = 8.62 Hz, 2 F).

Ejemplo 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 introdujo NCS (324 mg; 2.423 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadió Ph₃P (636 mg, 2.423 mmol) en
5 porciones. Después de agitar en nitrógeno durante 5 minutos, se añadió (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-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
10 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 únicamente un poco de conversión. La reacción continuó a 40°C durante la noche durante 16 h. La CLEM mostró conversión completa
15 (más desordenada con probable eliminación del producto en comparación con el intermedio 8). La reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta obtener un aceite oscuro. La
20 purificación mediante FCC hasta 20% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (386 mg, 75%, contaminado con un pico cercano) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa. El pico mayoritario (Tr= 3.39 min) es el producto de eliminación
25 (EM(ESI) [M+H⁺]=430.30), mientras que el pico minoritario (Tr=

3.29 min) es el cloruro (EMESI) $[M+H^+]=466.22$).

2. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (5R,6S,9R)-5-cloro-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (386 mg, 0.828 mmol) (no puro) en DMF (4 ml) para dar 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 mayor menos polar es el producto de eliminación del EM y el menor más polar es el producto azida). Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa 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 (2° pico menor) (70 mg, 18%, 13% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. EM(ESI) $[M+H^+]=473.27$; RMN ^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 ^{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-

(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina (70 mg, 0.148 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) para dar 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 capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta dar un aceite incoloro. La purificación mediante FCC hasta 60% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (46.2mg, 99%) en forma de un aceite incoloro. EM(ESI) $[M+H^+]$ = 317.22; RMN ^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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -10 9.08 (t, J = 8.62 Hz, 2 F); RMN ^{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).

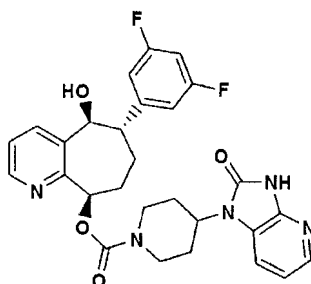
4. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se

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) (se sometió a azeotropismo con benceno seco) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (6.9 mg, 0.175 mmol) en DMF (1 ml) para dar 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 marrón resultante se agitó en nitrógeno a $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La CLEM indicó buena conversión. La reacción se inactivó con solución de NaHCO_3 . La mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron hasta un aceite marrón. La purificación mediante FCC hasta 8% de Metanol/ CH_2Cl_2 dio el producto deseado (62mg, 76%) en forma de sólido blanco. EM(ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]= 561.20$; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11.07 (a. s., 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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*)

δ ppm -108.89 (t, $J = 9.4$ Hz, 2 F).

5. 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-il-4-(2-oxo-2,3-dihidro-
5 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (62 mg, 0.111 mmol) en TETRAHIDROFURANO (1 ml) para dar un solución incolora. Se añadió TRIMETILFOSFINA (0.332 ml, 0.332 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas se añadió H₂O (7.97 μ l, 0.442 mmol) (una gota) y
10 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM mostró conversión completa en el producto deseado. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó directamente mediante FCC hasta 10% de Metanol en CH₂Cl₂ para dar el producto en
15 forma de un sólido blanco, y se secó después durante tres días (56 mg, 90%). EM(ESI)[M+H⁺] = 535.23; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11.45 (a. s., 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 (a. s., 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 ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*)
20 δ ppm -10 8.85 (a. s., 2 F).

Ejemplo 11



5

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-

10 5Hciclohepta[b]piridin-9-ilo. 1. A la solución de CH₂Cl₂ (10 ml) de (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5Hciclohepta[b]piridin-5-ol (0.492 g, 1.099 mmol) en N₂ se añadió ANHÍDRIDO ACÉTICO (0.207 ml, 2.198 mmol), TEA (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 CH₂Cl₂ y se lavó con Na₂CO₃ (sat.). La capa de CH₂Cl₂ se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto bruto en forma de un aceite de color

15 amarillo claro (0.538g, 100%). HPLC Tr= 3.19 min.

20 EM(ESI) [M+H⁺] = 490.26; ¹H NMR (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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ
ppm -10 9.71 (t, $J = 8.62$ Hz, 2 F).

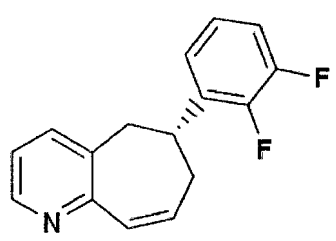
2. A la solución en TETRAHIDROFURANO (6 ml) de
5 acetato de (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (0.538 g, 1.099 mmol) se añadió TBAF (1.319 ml, 1.319 mmol) a temperatura ambiente en N_2 . El color de la reacción cambió a amarillo. La reacción se agitó
10 durante 1 hora. La CLEM mostró conversión completa. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con acetato de etilo en hexano de 0 a
15 50% dio el producto deseado (0.2786 g, 75%). (La s.f. es de aproximadamente 0.86 en 50% de acetato de etilo en hexano). HPLC $\text{Tr} = 1.88$ min, EM(ESI) $[\text{M}+\text{H}^+] = 334.21$; RMN ^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,
20 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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -109.62 (s, 2 F); RMN ^{13}C (101 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 16 8.94 (s, 1 C) 162.82 (dd, $J = 248.16, 13.10$ Hz, 1 C) 157.96 (s, 1 C)
25 146.98 (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 5.43Hz, 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
5 (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 N₂.
10 La solución se agitó a -20°C durante 3 horas. A la mezcla de
reacción se añadieron 0.1 equiv. de 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
15 mostró el producto deseado así como el alcohol hidrolizado
(el grupo acetilo se hidrolizó). La reacción se inactivó con
agua, seguida por la adición de acetato de etilo. La capa de
acetato de etilo se lavó tres veces con agua antes de
separar, secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar el
20 producto bruto. HPLC Tr= 2.58 min, EM(ESI)[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-
25 tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (328 mg, 0.568 mmol)

a ta. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la eliminación del disolvente. El residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó de nuevo con agua antes de secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar. La columna ultrarrápida con metanol en CH₂Cl₂ de 0 a 10% dio el producto deseado (135.3 mg, 42%). HPLC Tr= 2.17 min, EM(ESI)[M+H⁺]= 536.26; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.61 (a. s., 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 (a. s., 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 ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm - 10 8.58 (a. s., 2 F).

Intermedio 19



20

(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 introdujo (6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (1.93 g, 7.01 mmol) 1) e hidróxido de

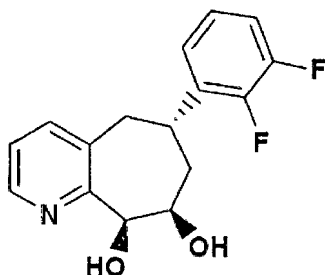
25

(metoxycarbonilsulfamoyl)triethylamonio, sal interna (2.005 g, 8.41 mmol) en benceno (60 ml) para dar 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, pero no se produjo cambios en el tiempo de retención. La TLC (1/1 de acetato de etilo/hex) sólo mostró indicios de EM restantes y una mancha principal más polar. El benceno se eliminó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta dar un aceite marrón. La purificación mediante FCC hasta 80% de acetato de etilo/hexano dio el producto deseado (0.81g, 45%) en forma de un aceite amarillo claro. EM(ESI) $[M+H^+]$ = 258.16; RMN ^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 ^{13}C (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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d)
 δ ppm -138.33 - -137.90 (m, 1 F) -144.07 - -143.71 (m, 1 F).

Intermedio 20

5



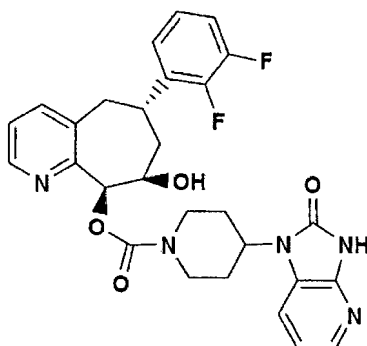
10

(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 introdujo (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) para dar una solución marrón. Se añadió TETRAÓXIDO DE OSMIO (0.021 ml, 1.710 μmol) (solución del 2.5 %p en 2-metil-2-propanol) (el color marrón desapareció instantáneamente hasta un color amarillo claro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. 1 hora: conversión <5%. Se añadieron 0.021 ml de OsO_4 . 22 horas: 1/3 de conversión. Se añadieron otros 0.021 ml de OsO_4 . 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 capas 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 CH_2Cl_2) hasta 10% de Metanol/ CH_2Cl_2 dio dos productos: uno menos polar, probablemente el producto trans deseado (61 mg. 49%) y un producto cis más polar (47.1mg, 38%) en forma de sólidos blancos. EM(ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]= 258.16$; RMN ^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 (a. s., 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 ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -138.07 - -137.86 (m, 1 F) -142.98 - -142.63 (m, 1 F).

Ejemplo 12



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 introdujo (6S,8R,9S)-6-(2,3-

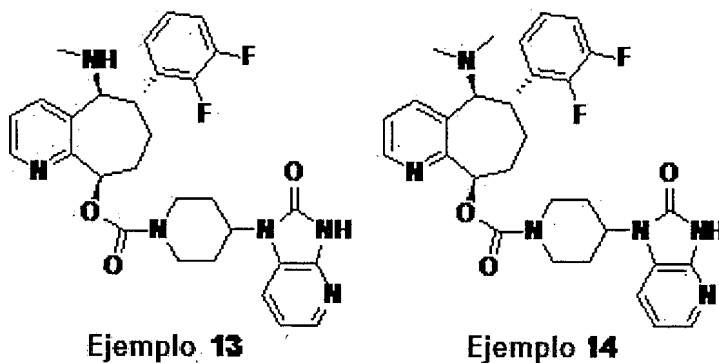
difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8,9-diol (61 mg, 0.209 mmol) (se sometió a azeotropismo con benceno seco) y 1-(1-(1H-imidazol-1-carbonil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (65.4 mg, 0.209 mmol) en
5 TETRAHIDROFURANO (2 ml) para dar una solución incolora en nitrógeno. Después de enfriar hasta 0°C (baño de hielo), se añadió gota a gota K⁺OTBu (0.754 ml, 0.754 mmol) y la suspensión marrón se calentó hasta la temperatura ambiente con agitación. 2 horas: había producto pero también EM. Se
10 añadieron otros 20 mg de reactivo y la mezcla se dejó agitando durante la noche. 18 horas. La CLEM mostró que la conversión podría ser completa. La reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de
15 etilo dos veces (la acuosa mostró poco producto con CLEM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron hasta dar un aceite amarillo. La purificación mediante FCC hasta 10% de Metanol/CH₂Cl₂ dio el producto deseado (último pico, 16 mg, 14%) en forma de una espuma amarillo claro. EM(ESI) [M+H⁺]= 536.26; RMN 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 (a. s., 1 H) 4.45 - 4.64 (m, 1 H) 4.37 (a. s., 1 H) 3.10 - 3.40 (m,

20
25

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).

Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse en 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, se pretende que todos los cambios contenidos dentro del significado e intervalos de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en las mismas.

Ejemplo 13, 14



20

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-
25 (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-il4-(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) para dar 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 capa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar un aceite/espuma densa. FCC hasta 105 de metanol/cloruro de metileno no dio separación. El producto se separó mediante HPLC pre (acetato amónico en metanol/agua) para dar el ejemplo 13 (4 mg, 34%) y el ejemplo 14 (25.5 mg, 66%), ambos en forma de sólidos/espumas incoloras.

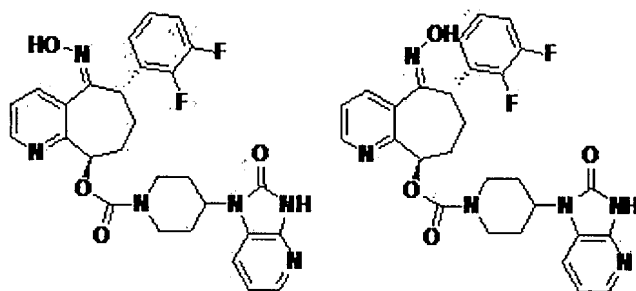
Ejemplo 13: EM(ESI) $[M+H]^+$ = 549.2; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10.33 (br, s, 1 H) 8.47 - 8.63 (m, 1 H)

8.09 (d, $J=4.78$ Hz, 2 H) 7.49 (br, s, 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 (a, s, 1 H) 3.01 (a, s, 3 H) 2.55 - 2.84 (m, 1 H) 2.20 - 2.45 (m, 6 H) 1.74 - 2.01 (m, 5 H);
 5 RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -137.02 - -136.44 (m, 1 F) -142.71 - -141.48 (m, 1 F),

Ejemplo 14: EM(ESI) $[M+H]^+$ = 563.3; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10.87 (a, s, 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 (a, s, 1 H) 4.60 (a, s, 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 (a, s, 2 H); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm -137.79 - -137.11 (m, 1 F) -143.70 - -143.05 (m, 1 F).

15

Ejemplo 15, 16



Ejemplo 15

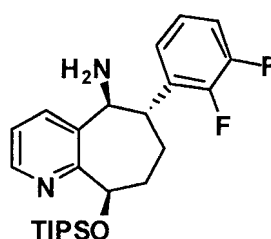
Ejemplo 16

20

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-ilol (ejemplo 15) y 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato
 25

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 (217 mg, 0.407 mmol) (ejemplo 2) en etanol (8 ml) para dar 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 marrón. La CLEM mostró el producto deseado y la TLC (10% de metanol/cloruro de metileno) mostró algún grado de conversión. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar una espuma incolora. Purificación cuidadosa mediante FCC y HPLC-prep dio los ejemplos 15 y 16: EM(ESI) $[M+H]^+$ = 549.07.

20

Intermedio 21

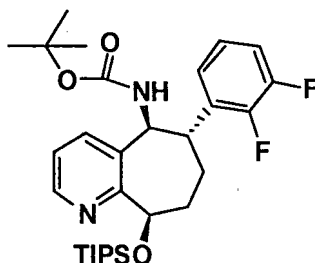
25

(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 (10% sobre carbón activado) (0.504 mg, 0.474 μ mol) en etanol (25 ml) se agitó en hidrógeno (1 at) 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 para dar 21 (525 mg, 93%) en forma de un aceite incoloro: EM(ESI) $[M+H^+] = 447.3$.

Intermedio 22



(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-

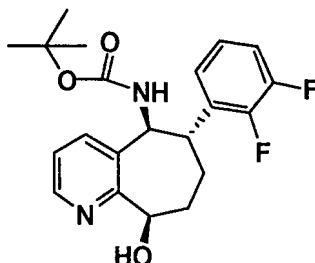
(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H

ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-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 para dar el producto deseado (604 mg, 75%) en forma de un jarabe pegajoso incoloro: EM(ESI) $[M+H^+] = 547.4$.

5

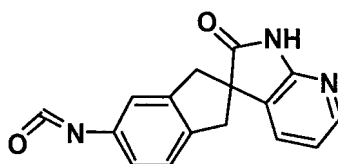
Intermedio 23

10

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-butilo. A una solución de tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(triisopropilsililoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-butilo (600 mg, 1.097 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió fluroruro 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 para dar un sólido incoloro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado (371 mg, 87%). EM(ESI) $[M+H^+] = 547.4$.

25

Intermedio 24



5 5-isocianato-1,3-dihidrospiro[inden-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[inden-2,3'-

pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (0.025 g, 0.1 mmol) en

10 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(ESI) [M+HOMe⁺] = 310.2). Se burbujeó gas nitrógeno en la

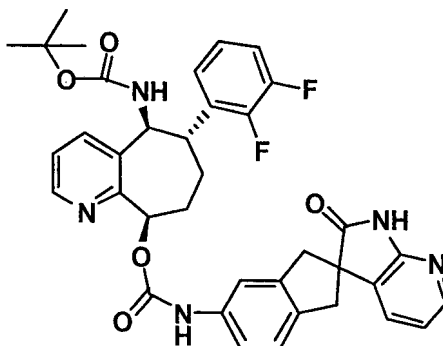
mezcla para eliminar el exceso de fosgeno. El residuo seco

15 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



20

2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidrospiro[inden-2,3'-

25 pirrolo[2,3-b]piridin]-5-ilcarbamato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-

difluorofenil)-5-(tert-butilcarbamoil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo

A una solución de 5-isocianato-1,3-dihidrospiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-

ona (27.5 mg, 0.099 mmol) en cloruro de metileno (2.000 ml)

5 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 tert-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 continuo a temperatura ambiente durante la noche. La

10 mezcla se purificó mediante HPLC prep (gradiente con de 30 a 100% metanol en agua) para dar el producto deseado (28 mg, 46.6 %) en forma

de un sólido amorfo blanco: MS(ESI) [M+HOME⁺] = 668.1; RMN 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 -

15 7.33 (m, 4H), 7.25 - 6.99 (m, 3H), 6.44 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.64 -

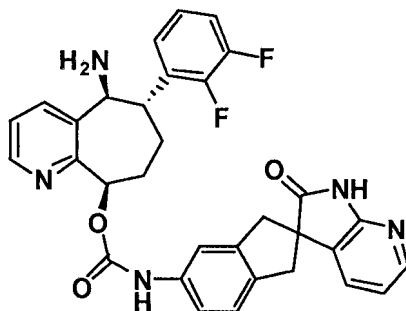
4.96 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 2H), 3.25 - 2.96 (m, 3H),

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

20



25

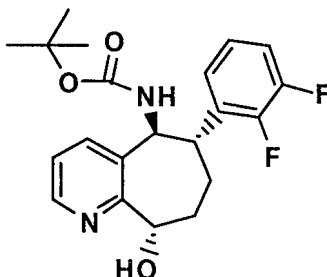
2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[inden-2,3'-(2,3-difluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-9-ylidene]-5,6,7,8-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-9-ylidene-2'-carbamate

pirrolo[2,3-b]piridin]-5-ilcarbamato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-5-(tert-butilcarbamoil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo (ejemplo 17)

A una solución de 2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidrospiro[indene-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridine]-5-ilcarbamato de (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-(tert-butilcarbamoil)-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 p/25 a100% metanol (0.1% TFA)) para dar el producto deseado (19.5 mg, 51%, pureza del 99% mediante HPLC analítica) en forma de un sólido amorfo blanco. EM(ESI)[M+H⁺] = 568.3; RMN 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 tert-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 tert-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 al vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces más con agua tres veces antes de secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos de 0 a 100%. El producto se contaminó con algo de óxido de trifenilfosfina pero se pasó a la siguiente etapa sin

10

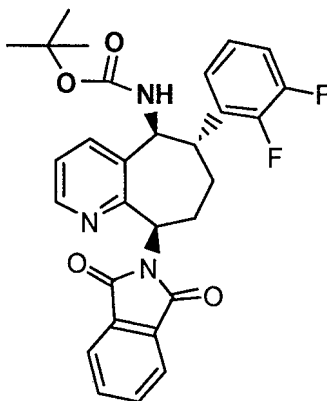
15

20

25

purificación adicional: EM(ESI) $[M+H]^+$ = 391.15.

Intermedio 28



5

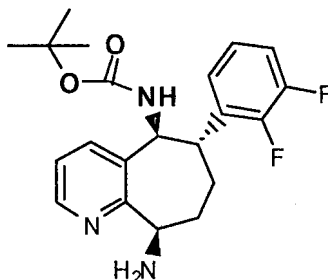
10 **(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H**

ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-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-

15 ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-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
20 eliminaron al vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces más con agua tres veces antes de secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo en hexano de 0 a 45% dio el producto
25 deseado (0.541g, pureza de aprox. 80%, 90% para las 2

etapas): EM(ESI) $[M+H^+] = 520.16$.

Intermedio 29



5

(5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-butilo. Una mezcla de hidrazina (1 ml, 31.9 mmol) y

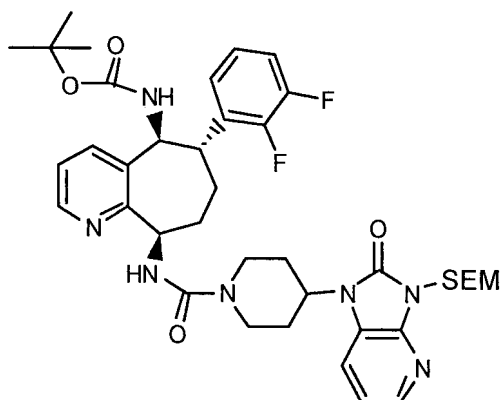
10 (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-butilo (0.428 g, 0.823 mmol) en metanol (5 ml) se calentó usando un baño de aceite (70°C) durante 4 horas. La CLEM no mostró restos de material de partida. El disolvente

15 se eliminó al vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno de 0 a 10% dio el producto deseado (164mg, 51%). EM(ESI) $[M+H^+]$

20 = 390.19; RMN ^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, a, s,), 2.83 (2 H, a, s,), 2.04 - 2.24 (3 H, m), 1.57 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 1.31 (9 H, s),

25 0.68 - 0.92 (1 H, m).

Intermedio 31



5

(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-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-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) para dar 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 cual 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-tetrahidro-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 trtrahidrofurano (más

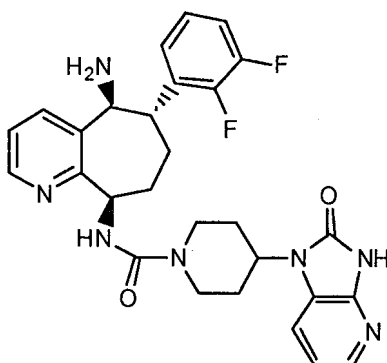
25

aclarado con 2 ml) se añadió mediante una cánula a temperatura ambiente. Se añadió más trietilamina (0.038 ml, 0.275 mmol). La suspensión amarillo claro resultante se agitó en nitrógeno durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno de 0 a 10% dio el producto deseado (12mg, 13%). EM(ESI) $[M+H^+] = 764.38$.

10

Ejemplo 18

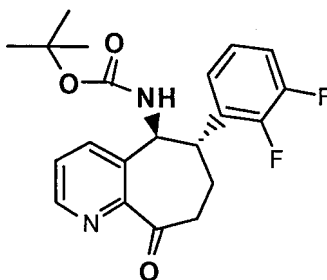
15



(5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-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 tert-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

25

y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico (Sat.) La capa 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(ESI) [M+H⁺] = 534.26; RMN 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).

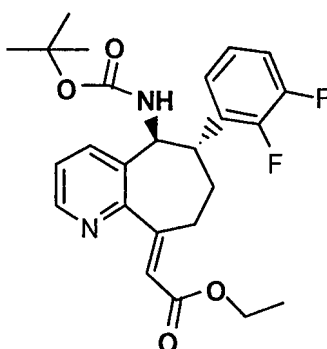
Intermedio 32

(5S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-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) a -20°C en nitrógeno. 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 tert-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.

5 La capa de cloruro de metileno se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexano de 0 a 65% dio el producto deseado (199 mg, 73%).

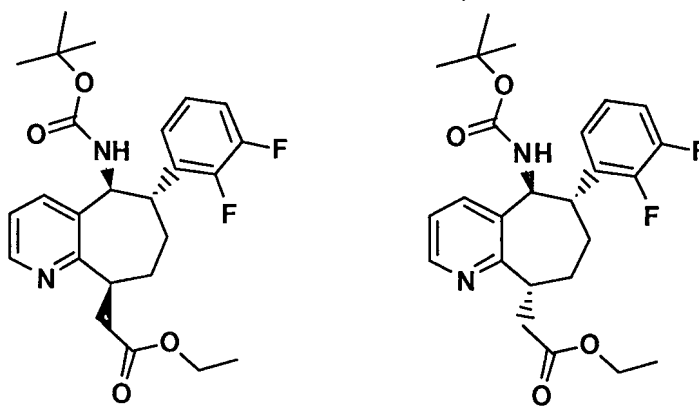
Intermedio 33



15 2-((5S,6S)-5-(tert-butoxycarboniamino)-6-(2,3-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9(6H)-iliden)acetato de (E)-etilo Una mezcla de (carbetoximetilen)trifenilfosforano (0.214 g, 0.614 mmol) y (5S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-butilo (0.199 g, 0.12 mmol) en toluene (5 ml) se calentó hasta reflujo durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo bruto se cargo en una columna de gel de sílice directamente. La purificación se realizó mediante elución con acetato de 25 etilo en hexano de 0 a 65% para dar el producto deseado (138

mg, 59%). EM(ESI) $[M+H]^+$ = 459.22; RMN ^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



34

35

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 10% de Pd/C (17.4 mg, 0.016 mmol) en metanol (4 ml) se agitó en hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 24 horas.

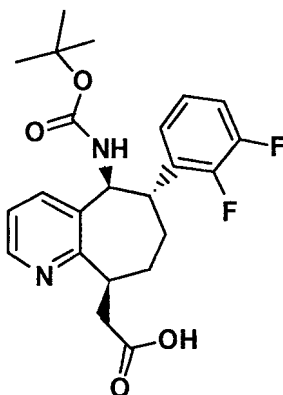
La reacción se filtró a través de una lamina de celite y el residuo bruto se concentró. La cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexano de 0 a 85% dio el producto deseado (35 fue más polar que el 34); 34 (28 mg, 20%):

5 EM(ESI) $[M+H^+] = 461.22$; RMN ^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),

10 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(ESI) $[M+H^+] = 461.22$; RMN ^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

15 H, a, s), 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-butoxicarbonilamin)-6-

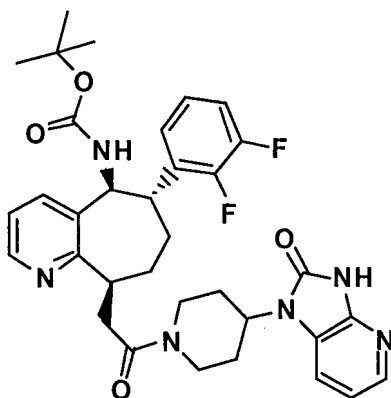
(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H

ciclohepta[b]piridin-9-il) acético. Una mezcla de hidróxido de litio (11.2 mg, 0.468 mmol) i 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-

5 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 bruto (EM(ESI) [M+H⁺] = 433.17) se usó como está en la siguiente
10 etapa.

Ejemplo 19

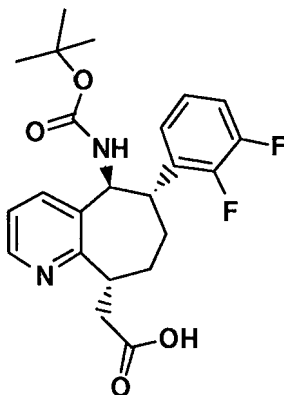
15



(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 tert-butilo A una solución en dimetilformamida (4 ml) de ácido (5S,6S,9S)-5-(tert-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acético (25.9 mg,
20 0.060 mmol), 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-
25

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 capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno de 0 a 10% dio el producto deseado (24.5mg, 65%). EM(ESI) [M+H⁺] = 633.36; RMN 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).

Intermedio 37

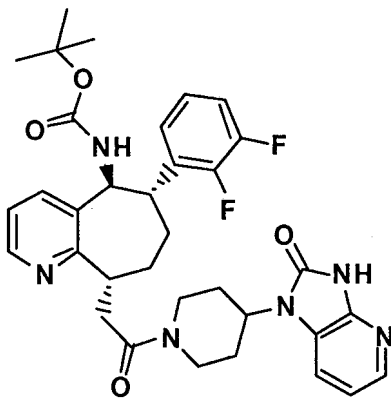


25

Ácido 2-(5S,6S,9R)-5-(tert-butoxicarbonilamin)-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-(tert-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-yl)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 al alto vacío y el producto bruto (EM(ESI) [M+H⁺] = 433.17) se usó como está en la etapa siguiente.

Ejemplo 20

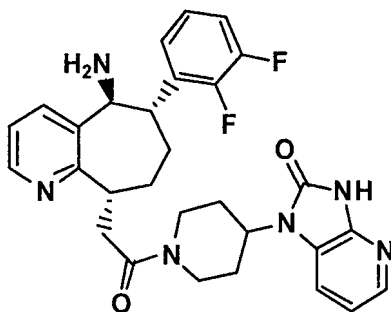


(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-9-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-butilo A una solución en dimetilformamida (4 ml) de ácido (5S,6S,9R)-5-(tert-butoxicarbonilamino)-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)acético (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 capa de acetato de etilo se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La columna ultrarrápida con metanol en cloruro de metileno de 0 a 10% dio el producto deseado (145mg, 90%).

EM(ESI) $[M+H^+]$ = 633.36; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.23 (1 H, a, s), 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).

Ejemplo 21



20

1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-

25

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-

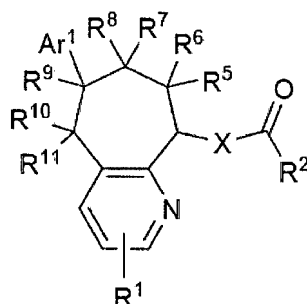
5 tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilcarbamato de tert-butilo (0.1452 g, 0.229 mmol) se añadió TFA (1 ml, 12.98 mmol) se agitó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora antes de la eliminación del disolvente al vacío. La mezcla bruta se repartió entre
10 acetato de etilo y agua. Se añadió bicarbonato sódico (sat.) y se separó la capa de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida usando metanol en cloruro de metileno de 0 a 10% dio un producto que todavía era algo
15 impuro. El producto se purificó además mediante TLC prep eluyendo con metanol al 10% en cloruro de metileno (25.9 mg, 20%): EM(ESI) [M+H⁺] = 533.29; RMN 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).

Será evidente para un experto en la técnica que la
25 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
5 restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas en lugar de a los ejemplos anteriores y por tanto, todos los cambios que entran dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones están destinados a estar incluidos en ella.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula I

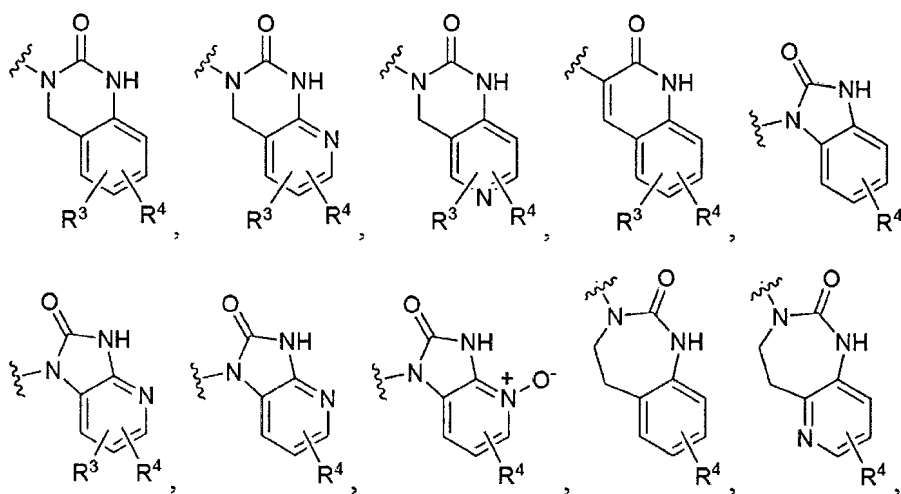


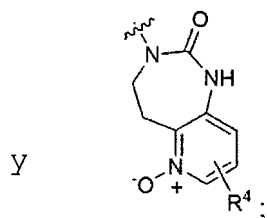
I

en la que:

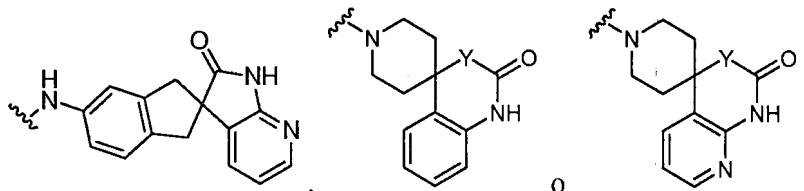
R^1 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

R^2 es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por





5

o R² es

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

10

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

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

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

15

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

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

20

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

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

R¹¹ es hidrógeno, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, azido, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilo o

25

benciloxycarbonilo;

o R^{10} y R^{11} juntos son O ó N-OH;

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;

5 Ar^1 es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂;

X es O, CH₂ o NH; y

Y es un enlace, O, CH₂ o NH;

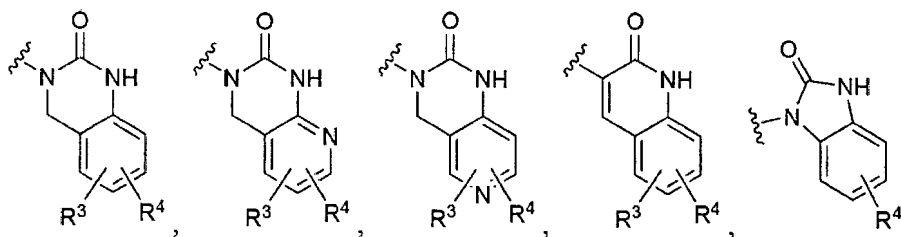
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

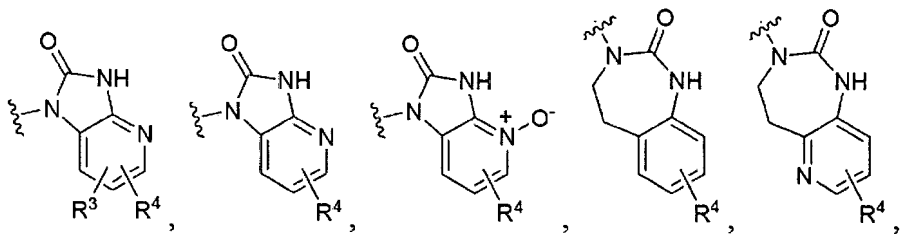
R^1 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, 15 pirrolidinilo o piperidinilo;

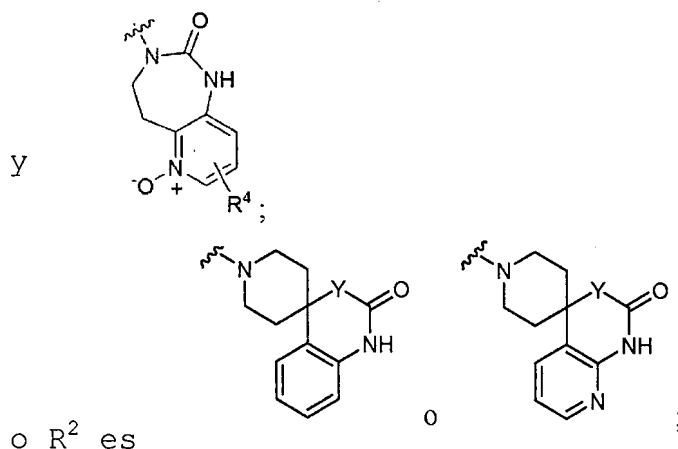
R^2 es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por

20



25





R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxí o haloalcoxí;

10 R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxí o haloalcoxí;

R⁵ es hidrógeno, hidroxí, alcoxí, haloalcoxí, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

15 R⁶ es hidrógeno, hidroxí, alcoxí, haloalcoxí, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R⁷ es hidrógeno, hidroxí, alcoxí, haloalcoxí, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R⁸ es hidrógeno, hidroxí, alcoxí, haloalcoxí, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

20 R⁹ es hidrógeno, hidroxí, alcoxí, haloalcoxí, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

R¹⁰ es hidrógeno, hidroxí, alcoxí, haloalcoxí, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

25 R¹¹ es hidrógeno, alcoxí, haloalcoxí, azido, amino, alquilamino o dialquilamino;

o R^{10} y R^{11} juntos 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 0-3
5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilSO₂;

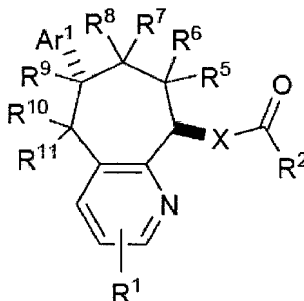
X es O, CH₂ o NH; y

Y es un enlace, O, CH₂ o NH;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estereoquímica designada.

15

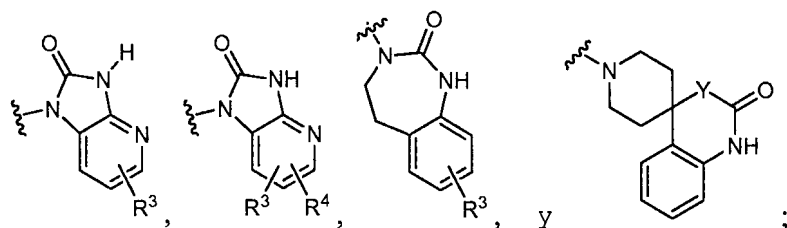


20

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, halo, ciano, amino, alquilamino o dialquilamino;

R^2 es piperidinilo sustituido con 1 sustituyente
25 seleccionado del grupo constituido por



5 R^3 es hidrógeno o halo;

R^4 es hidrógeno o halo;

R^5 es hidrógeno o hidroxilo;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

10 R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno o hidroxilo;

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

R^{11} es hidrógeno;

15 o R^{10} y R^{11} juntos 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;

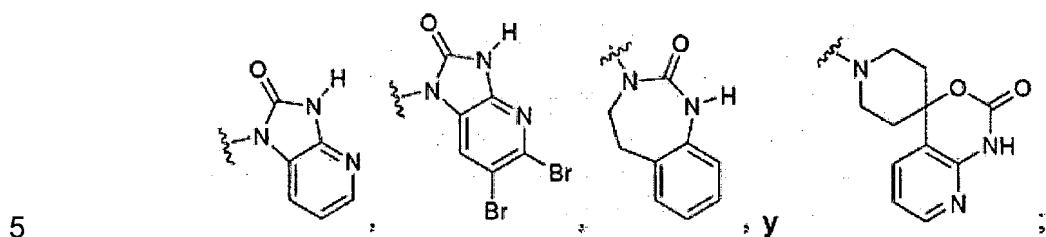
20 X es O, CH_2 o NH; y

Y es O;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R^1 es hidrógeno; R^2 es
25 piperidinilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado del

grupo constituido por

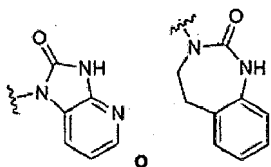


R^5 es hidrógeno o hidroxilo, R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno; R^8 es hidrógeno; R^9 es hidrógeno o hidroxilo; R^{10} es hidroxilo, azido, o amino; R^{11} es hidrógeno; o R^{10} y R^{11} tomados juntos son oxo; con la condición de que al menos uno de R^5 ,
 10 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , o R^{11}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

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidínico, pirrolidinilo o piperidinilo.
 15

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es N-piperidinilo y está 4-sustituido.

20 8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el sustituyente es



25 9. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque 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 juntos 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. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar¹ es fenilo sustituido con 2 sustituyentes halo.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque Ar¹ es 2,3-difluorofenilo.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es O.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo constituido por

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-hidroxilo-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 (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-carboxilatode (5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-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,6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-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 (5R,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 (5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-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)-5-azido-6-(2,3-difluorofenil)-5,6-dihidroxi-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)-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)-
5 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;

10 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;

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;

20 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;

25

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;

5 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;

10 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)-5-(tert-butilcarbamoil)-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 tert-
15 butilo;

(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 tert-butilo;

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 tert-butilo; y

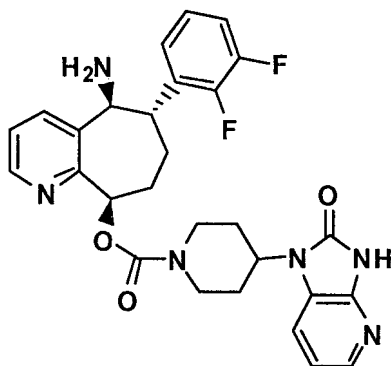
1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-
25 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-

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 conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es

5 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;

10



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

16. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es 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.

25

17. Un método de tratamiento de una afección asociada con niveles aberrantes de CGRP, caracterizado porque comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la afección es migraña.

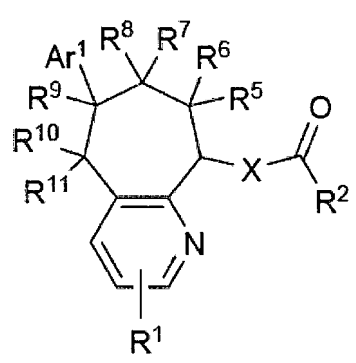
19. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilo.

20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es 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.

RESUMEN

La divulgación se refiere a los compuestos nuevos de formula I,

5



I

10 incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas del receptor de CGRP. La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para usar los compuestos en el tratamiento de trastornos relacionados con CGRP, incluidas migrañas y otras cefaleas, vasodilatación

15 neurogénica, inflamación neurogénica, lesión térmica, shock circulatorio, sofocos asociados con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías aéreas tales como asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from LUO, Guanglin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 16 October 2009 (16.10.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DUBOWCHIK, Gene M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 October 2009 (21.10.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MACOR, John E. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 23 October 2009 (23.10.2009)

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)



Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
SEGUN RESOLUCION N° 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

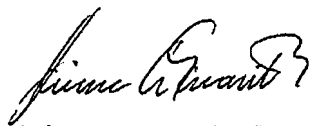
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realizado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



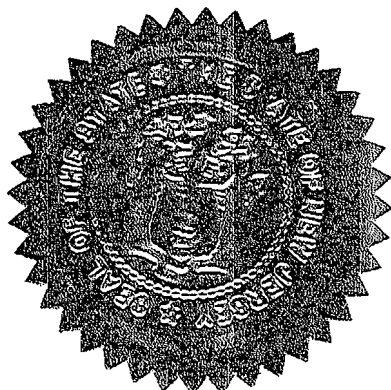
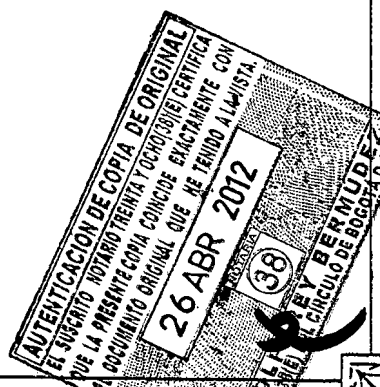
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*

RAISBECK & MCKENZIE

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 880.088.640-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bskmnet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

on the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power



Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

- That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country
- set his hand on the foregoing document.
- That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

- That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

- That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

- That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

- That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que Anastasia P. Winslow
mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América
- suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

- 4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas, de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el General Counsel de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
 - Certificación suscrita en Enmendado y Replazado por el Sr. Vicepresidente y General Counsel de Bristol-Myers Squibb Company el 24 de mayo de 2005.





No. 12-068979- -00000-0000
 Fecha: 2012-04-26 16:41:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

LISTA DE CHEQUEO
 ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	