

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 982**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 235/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2002** **PCT/US2002/41407**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2003** **WO03055876**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2002** **E 02805977 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 1465889**

54 Título: **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS DE UNIÓN A RECEPTOR DE QUIMIOCINA CON EFICACIA POTENCIADA**

30 Prioridad:

21.12.2001 US 342716 P
17.01.2002 US 350822 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2017

73 Titular/es:

GENZYME CORPORATION (100.0%)
500 Kendall Street
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

BRIDGER, GARY, J.;
SKERLJ, RENATO, T.;
KALLER, AL;
HARWIG, CURTIS;
BOGUCKI, DAVID;
WILSON, TREVOR;
CRAWFORD, JASON;
MCEACHERN, ERNEST, J.;
ATSMA, BEM;
NAN, SIQUIAO;
ZHOU, YUANXI;
SCHOLS, DOMINIQUE;
SMITH, CHRISTOPHER, DENNIS y
DI FLURI, ROSARIA, MARIA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 623 982 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos de unión a receptor de quimiocina con eficacia potenciada.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas y su uso. La presente invención se refiere más específicamente a nuevos compuestos heterocíclicos que se unen con receptores de quimiocinas, incluyendo CXCR4 y CCR5, y demuestran efectos protectores contra infección de células diana por un virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Antecedentes de la invención

Se han descrito aproximadamente 40 quimiocinas humanas, que actúan, al menos en parte, modulando un conjunto complejo y solapante de actividades biológicas importantes para el movimiento de células linfoides y extravasación e infiltración de tejidos de leucocitos en respuesta a agentes incitadores (véase, por ejemplo: P. Ponath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7:1-18, 1998). Estas citocinas quimiotácticas, o quimiocinas, constituyen una familia de proteínas, de aproximadamente 8-10 kDa de tamaño. Las quimiocinas parecen compartir un motivo estructural común que consiste en 4 cisteínas conservadas implicadas en el mantenimiento de la estructura terciaria. Existen dos subfamilias principales de quimiocinas: la "CC" o β -quimiocinas y la "CXC" o α -quimiocinas. Los receptores de estas quimiocinas se clasifican basándose en la quimiocina que constituye el ligando natural del receptor. Los receptores de las β -quimiocinas se designan "CCR"; mientras que los de las α -quimiocinas se designan "CXCR".

Se considera que las quimiocinas son mediadores principales en el inicio y mantenimiento de inflamación (véase *Chemokines in Disease*, published por Humana Press (1999), editado por C. Herbert, Murdoch *et al.*, Blood 95, 3032-3043 (2000)). Más específicamente, se ha descubierto que las quimiocinas desempeñan un papel importante en la regulación de la función celular endotelial, incluyendo proliferación, migración y diferenciación durante angiogénesis y reendotelización después de lesión (Gupta *et al.*, J. Biolog. Chem., 7:4282-4287, 1998). Dos quimiocinas específicas se han implicado en la etiología de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En la mayoría de los casos, VIH se une inicialmente mediante su proteína de envoltura gp120 con el receptor de CD4 de la célula diana. Parece tener lugar un cambio conformacional en el gp120 que da como resultado su unión posterior con un receptor de quimiocina, tal como CCR-5 (Wyatt *et al.*, Science, 280:1884-1888 (1998)). Aislados de VIH-1 que surgen posteriormente en la infección se unen con el receptor de quimiocina CXCR-4. A la vista del hecho de que el virus de la inmunodeficiencia felina, otro retrovirus relacionado, se une con un receptor de quimiocina sin necesitar unirse en primer lugar con el receptor de CD4, se sugiere que los receptores de quimiocinas pueden ser los receptores obligados primordiales para retrovirus de inmunodeficiencia.

Después de la unión inicial por VIH con CD4, se produce fusión de virus-célula, que está mediada por miembros de la familia de receptor de quimiocina, actuando diferentes miembros como cofactores de fusión para aislados macrófago trópicos (M-trópicos) y línea de depósitos T trópicos (T trópicos) de VIH-1 (Carroll *et al.*, Science, 276:273-276, 1997, Feng *et al.*, Science 272, 872-877 (1996), Bleul *et al.*, Nature 382, 829-833 (1996), Oberlin *et al.*, Nature 382, 833-835 (1996), Cocchi *et al.*, Science 270, 1811-1815 (1995), Dragic *et al.*, Nature 381, 667-673 (1996), Deng *et al.*, Nature 381, 661-666 (1996), Alkhatib *et al.*, Science 272, 1955-1958, 1996). Durante el transcurso de la infección dentro de un paciente, parece que la mayoría de partículas de VIH se desplazan del fenotipo vírico M-trópico al T-trópico patógeno más agresivo (Miedema *et al.*, Immune Rev., 140:35 (1994) Blaak *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. 97, 1269-1274 (2000), Simmonds *et al.*, J. Virol. 70, 8355-8360 (1996), Tersmette *et al.*, J. Virol.-2032, 1988); Connor, R. I., Ho, D. D. Virol. 68, 4400-4408 (1994); Schuitemaker *et al.* J. Virol. 66, 1354-1360 (1992)). El fenotipo vírico M-trópico se correlaciona con la capacidad del virus para entrar en la célula después de unión del receptor CCR-5, mientras que el fenotipo vírico T-trópico se correlaciona con la entrada vírica en la célula después de unión y fusión de membrana con el receptor CXCR-4. Las observaciones clínicas sugieren que los pacientes que poseen mutaciones genéticas en el CCR-5 o CXCR-4 parecen resistentes o menos susceptibles a infección por VIH (Samson *et al.*, Nature 382, 722-725 (1996), Michael *et al.*, Nature Med. 3, 338-340 (1997), Michael *et al.*, J. Virol. 72, 6040-6047 (1998), O'Brien *et al.*, Lancet 349, 1219 (1997); Zhang *et al.*, AIDS Res. Hum. Retroviruses 13, 1357-1366 (1997), Rana *et al.*, J. Virol. 71, 3219-3227 (1997), Theodorou *et al.*, Lancet 349, 1219-1220 (1997). A pesar del número de receptores de quimiocinas que se ha indicado que median en la entrada de VIH en células, CCR5 y CXCR4 parecen ser los únicos correceptores fisiológicamente relevantes usados por una amplia diversidad de cepas de VIH-1 clínicas primarias (Zhang *et al.*, J. Virol., 9307-9312 (1998), Zhang *et al.*, J. Virol. 73, 3443-3448 (1999), Simmonds *et al.*, J. Virol. 72, 8453-8457 (1988)). La fusión y entrada de virus T-trópicos que usan CXCR4 están inhibidas por la quimiocina factor derivado de células del estroma-CXC-1 natural, mientras que la fusión y entrada de virus M-trópicos que usan CCR5 están inhibidas por las quimiocinas CC naturales concretamente, reguladas en activación, expresadas y secretadas por linfocitos T normales (RANTES) y proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1 alfa y beta).

Sin embargo, la unión de receptores de quimiocinas con sus ligandos naturales parece cumplir un papel más evolutivo y central que solamente como mediadores de la infección por VIH. La unión del ligando natural, factor derivado de células del estroma/factor estimulante de crecimiento de prelinfocitos B (PBSF/SDF-1) con el receptor de quimiocina

CXCR4 proporciona un mecanismo de señalización importante: los ratones con inactivación de CXCR4 o SDF-1 muestran anomalías cerebelares, cardíacas y del tracto gastrointestinal y mueren en el útero (Zou *et al.*, Nature 393:591-594 (1998), Tachibana *et al.*, Nature 393:591-594 (1998), Nagasawa *et al.*, Nature 382, 635-638 (1996)). Los ratones deficientes en CXCR4 también presentan defectos hematopoyéticos (Nagasawa *et al.*, Nature 382, 635-638 (1996)); la migración de leucocitos que expresan CXCR4 y progenitores hematopoyéticos para SDF-1 parece ser importante para mantener el linaje de linfocitos B y la localización de células progenitoras CD34+ en médula ósea (Bleul *et al.* J. Exp. Med. 187, 753-762 (1998); Viardot *et al.* Ann. Hematol. 77, 195-197 (1998); Auiti *et al.* J. Exp. Med. 185, 111-120 (1997); Peled *et al.* Science 283, 845-848 (1999); Qing *et al.* Immunity 10, 463-471 (1999); Lataillade *et al.* Blood 95, 756-768 (1999); Ishii *et al.* J. Immunol. 163, 3612-3620 (1999); Maekawa *et al.* Internal Medicine 39, 90-100 (2000); Fedyk *et al.* J. Leukocyte Biol. 66, 667-673 (1999); Peled *et al.* Blood 95, 3289-3296 (2000)).

La señal proporcionada por SDF-1 tras la unión con CXCR4 también puede desempeñar un papel importante en la proliferación de células tumorales y regulación de la angiogénesis asociada con crecimiento tumoral (véase "Chemokines and Cancer" publicado por Humana Press (1999), editado por BJ Rollins, Arenburg *et al.*, J. Leukocyte Biol. 62, 554-562 (1997), Moore *et al.*, J. Invest Med. 46, 113-120 (1998), Moore *et al.*, Trends cardiovasc Med. 51-58 (1998), Seghal *et al.*, J. Surg. Oncol. 69, 99-104 (1998)); los factores de crecimiento angiogénico conocidos VEG-F y bFGF, regulan positivamente niveles de CXCR4 en células endoteliales y SDF-1 puede inducir neovascularización *in vivo* (Salcedo *et al.*, Am. J. Pathol. 154, 1125-1135 (1999)); las células de leucemia que expresan CXCR4 migran y se adhieren a ganglios linfáticos y células del estroma de la médula ósea que expresan SDF-1 (Burger *et al.*, Blood 94, 3658-3667 (1999), Arai *et al.*, Eur. J. Haematol. 332 (2000), Bradstock *et al.*, Leukemia 14, 882-888 (2000)),

La unión de SDF-1 con CXCR4 también se ha implicado en la patogénesis de aterosclerosis (Abi-Younes *et al.*, Circ Res. 86, 131-138 (2000)), rechazo de aloinjertos renales (Eitner *et al.*, Transplantation 66, 1551-1557 (1998)), asma e inflamación de las vías respiratorias alérgica (Yssel *et al.*, Clinical and Experimental Allergy 28, 104-109 (1998), J Immunol, 164, 5935-5943 (2000), Gonzalo *et al.* Immunol., 165, 499-508 (2000)), enfermedad de Alzheimer (Xia *et al.*, J. Neurovirology 5, 32-41 (1999)) y artritis (Nanki *et al.*, J. Immunol, 164, 5010-5014 (2000)).

Para intentar entender mejor la relación entre quimiocinas y sus receptores, se han llevado a cabo experimentos recientes para bloquear la fusión, entrada y replicación de VIH mediante el receptor de quimiocina CXCR4 mediante el uso de anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas que parecen sugerir una estrategia terapéutica útil (Schols *et al.*, J. Exp. Med. 186:1383-1338 (1997), Schols *et al.*, Antiviral Research 35:147-156 (1997), Bridger *et al.*, J. Med. Chem. 42, 3971-3981 (1999), Bridger *et al.*, "Bicyclam Derivatives as VIH Inhibitors" en Advances in Antiviral Drug Design, Volume 3, p161-229, publicado por JAI press (1999), editado por E. De Clercq). Moléculas pequeñas, tales como biciclám, parecen unirse específicamente con CXCR4 y no CCR5 (Donzella *et al.*, Nature Medicine, 4:72-77 (1998)). Estos experimentos demostraron interferencia con la entrada de VIH y fusión de membrana en la célula diana *in vitro*. Más recientemente, se ha mostrado también que los biciclám inhiben la fusión y replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Felina (VIF) que usa CXCR4 para entrada (Egberink *et al.*, J Virol. 73, 6346-6352 (1999)).

Experimentos adicionales han mostrado que el biciclám inhibe de forma dependiente de la dosis la unión de SDF-1 marcado con 125I con CXCR4 y la transducción de señal (indicado por un aumento en el calcio intracelular) en respuesta a SDF-1. Por lo tanto, el biciclám también actuó como un antagonista para la transducción de señal resultante de la unión de factor derivado del estroma o SDF-1 α , la quimiocina natural para CXCR4. Los biciclám también inhibieron la apoptosis inducida por gp120 (envoltura) de VIH en células no infectadas con VIH (Blanco *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemother, 44, 51-56 (2000)).

Las Patentes de Estados Unidos N.º 5.583.131; 5.698.546; 5.817.807; 5.021.409; y 6.001.826 desvelan compuestos cíclicos que son activos contra VIH-1 y VIH-2 en ensayos *in vitro*. Se descubrió posteriormente y se desvela adicionalmente en el documento PCT WO 02/34745 que estos compuestos muestran actividad anti-VIH uniéndose con el receptor de quimiocina CXCR4 expresado en la superficie de ciertas células del sistema inmunitario. Esta unión competitiva protege por lo tanto a estas células diana de la infección por VIH que utiliza el receptor CXCR4 para su entrada. Además, estos compuestos antagonizan la unión, señalización y los efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, la quimiocina factor derivado de células del estroma 1 α (SDF-1). Se desveló además que estos nuevos compuestos demuestran efectos protectores contra infección por VIH de células diana uniéndose *in vitro* con el receptor CCR5.

Adicionalmente, se ha desvelado en la Patente de Estados Unidos N.º 6.365.583 que estos agentes antivíricos de poliamina cíclica descritos en las patentes/solicitudes de patente anteriormente mencionadas tienen el efecto de potenciar la producción de glóbulos blancos así como mostrar propiedades antivíricas. Por lo tanto, estos agentes son útiles para controlar los efectos secundarios de quimioterapia, potenciar el éxito de trasplante de médula ósea, potenciar la curación de heridas y tratamiento de quemaduras, así como combatir infecciones bacterianas en leucemia.

Más recientemente, se ha desvelado en los documentos PCT WO 00/56729, PCT WO 02/22600, PCT WO 02/22599 y PCT WO 02/34745 una serie de compuestos heterocíclicos que muestran actividad anti-VIH uniéndose con los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 expresados en la superficie de ciertas células del sistema inmunitario. Esta unión competitiva protege por tanto estas células diana de infección por VIH que utiliza los receptores CXCR4 o CCR5

para entrada. Además, estos compuestos antagonizan la unión, la señalización y los efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, la quimiocina factor derivado de células del estroma 1 α (SDF-1) y/o el ligando natural para CCR5, la quimiocina RANTES.

Se ha descubierto que el receptor de quimiocina, CXCR-4 es esencial para la vascularización del tracto gastrointestinal (Tachibana, *et al.*, Nature (1998) 393:591-594), así como la hematopoyesis y el desarrollo cerebelar (Zou, *Et al.*, Nature (1998) 393:591-594). La interferencia con cualquiera de estas funciones importantes realizadas por la unión de factor estimulante del crecimiento de prelinfocitos-B/factor derivado del estroma (PBSF/SDF-1) con el receptor de quimiocina CXCR-4 da como resultado deficiencias letales en el desarrollo vascular, hematopoyesis y cardiogénesis. De forma similar, el desarrollo cerebelar fetal parece basarse en el funcionamiento eficaz de CXCR-4 en la migración de células neuronales y la formación de patrones en el sistema nervioso central. Este receptor de quimiocina acoplado a proteína G parece desempeñar un papel crítico para asegurar los patrones necesarios de migración de células granulares en el anlage cerebelar.

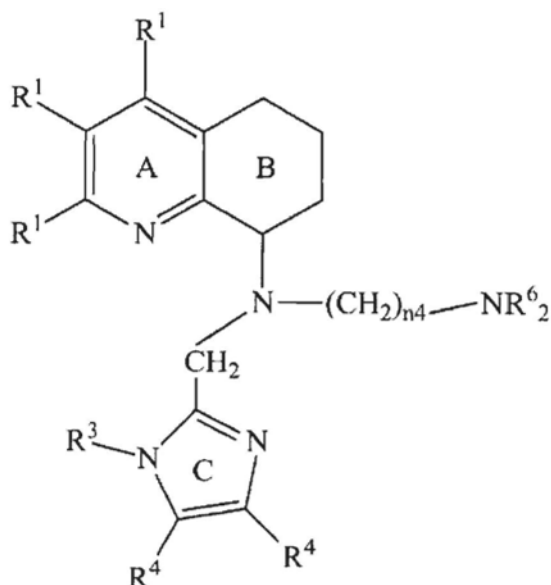
En el presente documento, se desvelan compuestos que tienen atributos químicos únicos y que muestran efectos protectores contra infección por VIH de células diana uniéndose con el receptor de quimiocina CXCR4 o CCR5 de una manera similar a los compuestos macrocíclicos previamente desvelados. Además, estos compuestos antagonizan la unión, señalización y efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, la quimiocina factor derivado de células del estroma 1 α (SDF-1) y/o el ligando natural para CCR5 (la quimiocina RANTES).

No se pretende que la cita de los documentos anteriores sea una admisión de que ninguno de los anteriores es técnica anterior pertinente. Todas las declaraciones con respecto a la fecha o representación con respecto a los contenidos de estos documentos se basan en información disponible para los solicitantes y no constituyen ninguna admisión de la corrección de las fechas o los contenidos de estos documentos.

Divulgación de la invención

La presente invención proporciona compuestos nuevos que se unen con receptores de quimiocinas e interfieren con la unión del ligando natural con las mismas. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que demuestran efectos protectores en células diana de infección por VIH y que son útiles para tratar artritis reumatoide. Las realizaciones de la presente invención son compuestos que actúan como agonistas o antagonistas de receptores de quimiocinas, que son útiles como agentes capaces de reconstituir el sistema inmunitario aumentando el nivel de células CD4⁺; como agentes antagonistas de apoptosis en células inmunitarias, tales como células CD8⁺, y células neuronales; como agentes antagonistas de la migración de células de linaje B de médula ósea humana al factor derivado del estroma 1, así como otras actividades biológicas relacionadas con la capacidad de estos compuestos para inhibir la unión de quimiocinas a sus receptores.

En un aspecto, la invención está dirigida a un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; e incluyendo cualquiera de las formas estereoisoméricas del mismo;

en la que n4 es 2-6;

cada R^1 es independientemente H, halo, alquilo (C_{1-10}), alcoxi (C_{1-10}), o CF_3 ;

R^3 es H, alquilo (C_{1-10}), alqueno (C_{2-10}), arilalquilo (aril " C_{5-12} -alquilo- C_{1-6}), o arilo (" C_{5-12});

5 cada R^4 es independientemente H o alquilo (C_{1-10}), o los dos grupos R^4 pueden tomarse junto con el anillo al que están unidos para formar un anillo fenilo; y

10 cada R^6 es independientemente H, arilalquilo (aril " C_{5-12} -alquilo C_{1-6}), arilacilo (arilacilo " C_{5-12}), o arilsulfonilo (arilsulfonilo " C_{5-12}), en los que los restos arilo (" C_{5-12}) de los mismos contienen opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno.

15 En otros aspectos, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula I, y a aquellos compuestos para su uso en la mejora de afecciones que se modulan mediante el receptor CXCR4 o el receptor CCR5. Dichas afecciones incluyen, infección por VIH, enfermedades asociadas con inflamación, enfermedades que están asociadas con la inmunosupresión y determinados tumores.

Modos de llevar a cabo la invención

20 La invención proporciona compuestos descritos anteriormente de la Fórmula I que son quimiocinas y por lo tanto moduladores de receptores de quimiocinas.

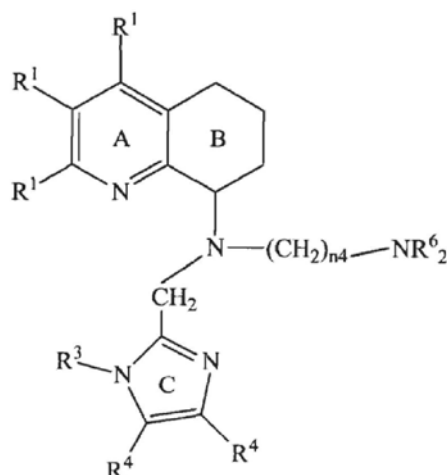
25 En más detalle, los compuestos se unen con receptores de quimiocinas e interfieren con la unión del ligando natural con los mismos, y demuestran efectos protectores en células diana de infección por VIH. Los compuestos también son útiles como antagonistas o agonistas de receptores de quimiocinas, y son por lo tanto capaces de reconstituir el sistema inmunitario aumentando el nivel de células $CD4^+$; como agentes antagonistas de apoptosis en células inmunitarias, tales como células $CD8^+$, y células neuronales; como agentes antagonistas de migración de células de linaje B de médula ósea humana al factor derivado del estroma 1, así como otras actividades biológicas relacionadas con la capacidad de estos compuestos para inhibir la unión de quimiocinas con sus receptores.

30 Los antagonistas de quimiocinas que interfieren en la unión de una quimiocina a su receptor son útiles para reconstituir el sistema inmunitario aumentando el nivel de células $CD4^+$ (Biard-Piechaczyk *et al.*, Immunol. Lett., 70:1-3, 1999); como agentes antagonistas de la apoptosis en células inmunitarias, tales como células $CD8^+$ (Herbin *et al.*, Nature 395:189-193, 1998), y como agentes antagonistas de apoptosis en células neuronales (Ohagen *et al.*, J. de Virol. 73:897-906, 1999, y Hesselgesser *et al.*, Curr. Biol. 8:595-598, 1998). Los agentes antagonistas de receptores de quimiocina también inhiben la migración de células de linaje B de médula ósea humana a factor derivado del estroma 1 (véase, por ejemplo, E. Fedyk *et al.*, J. de Leukocyte Biol., 66:667-783, 1999).

40 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I junto con al menos un excipiente. La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para bloquear o interferir con la unión por un receptor de quimiocina con su ligando natural. También se incluye un compuesto de Fórmula I para uso en un método para proteger células diana que poseen receptores de quimiocinas, cuya unión con un agente patógeno da como resultado enfermedad o patología. La invención incluye el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en el que el bloqueo o la interferencia con la unión de un receptor de quimiocina con su ligando natural es ventajoso. El compuesto se formula en una composición en cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Los compuestos de la invención

50 Los compuestos de la invención se describen generalmente mediante la Fórmula I, que se reproduce a continuación para los propósitos de la presente divulgación.



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que: n_4 , R^1 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1.

- 5 Los compuestos también pueden suministrarse en forma de sales con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos que sean no tóxicas. No tóxico, en el presente sentido, debe considerarse con referencia al pronóstico para el paciente infectado sin tratamiento. Los ejemplos de bases inorgánicas con hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), incluyen hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, de calcio, magnesio, etc.), e hidróxidos de aluminio, amonio, etc. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen trimetilamina, trietilamina, 10 piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, etc. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. También se incluyen sales con aminoácidos básicos, tales como arginina, lisina, ornitina, etc., 15 y sales con aminoácidos ácidos, tales como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Todos los compuestos de la invención contienen al menos un centro quiral. La invención incluyen mezclas de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, y mezclas enantioméricas, y mezclas de múltiples estereoisómeros. En pocas palabras, el compuesto puede suministrarse en cualquier grado deseado de pureza quiral.

Como se han expuesto anteriormente, la estructura básica de los compuestos de la invención se define mediante la Fórmula I.

R^1 es H, halo, alquilo (C_{1-10}), alcoxi (C_{1-10}) o CF_3 . Preferentemente, todos los R^1 son H o un R^1 es distinto de H y los dos R^1 restantes son H.

R^3 es H, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{2-10}), arilalquilo (aril " C_{5-12} "-alquilo C_{1-6}) o arilo (" C_{5-12} ").

R^4 es H o alquilo (C_{1-10}), dos R^4 se toman junto con el anillo al que están unidos para formar un anillo fenilo.

R^6 es H, arilalquilo (aril " C_{5-12} "-alquilo C_{1-6}), arilsulfonilo (arilsulfonilo " C_{5-12} ") o arilarilo (arilarilo " C_{5-12} "), en los que los restos arilo (" C_{5-12} ") de los mismos contienen opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno.

Utilidad y Administración

La invención se dirige a compuestos de Fórmula I que modulan la actividad de receptores de quimiocinas. Los receptores de quimiocinas incluyen pero sin limitación CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CXCR-3 y CXCR-4.

En una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I que demuestran efectos protectores en células diana de infección por VIH uniéndose específicamente con el receptor de quimiocina afectando de este modo a la unión de un ligando natural con el CCR-5 y/o CXCR-4 de una célula diana.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que afectan a receptores de quimiocinas, tales como CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CXCR-3, CXCR-4 en los que dichos receptores de quimiocinas se han correlacionado como mediadores importantes de muchas enfermedades inflamatorias así como inmunorreguladoras.

Otras enfermedades que también están implicadas con quimiocinas como mediadores incluyen angiogénesis, y tumorigénesis tales como tumores de cerebro y mama. Por lo tanto, un compuesto que modula la actividad de dichos receptores de quimiocinas es útil para el tratamiento o prevención de dichas enfermedades.

El término "moduladores", como se usa en el presente documento pretende abarcar antagonista, agonista, antagonista parcial y/o agonista parcial, es decir, inhibidores y activadores. En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I demuestran un efecto protector contra infección por VIH inhibiendo la unión de VIH con un receptor de quimiocina tal como CCR-5 y/o CXCR-4, de una célula diana. Dicha modulación se obtiene por un método que comprende poner en contacto una célula diana con una cantidad del compuesto que es eficaz para inhibir la unión del virus con el receptor de quimiocina.

Los compuestos que inhiben actividad y función del receptor de quimiocina pueden usarse para el tratamiento de enfermedades que se asocian con inflamación, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonitis de hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o EPI asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias farmacológicas, alergias a picaduras de insecto; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, rechazo de injertos, incluyendo rechazo de aloinjertos o enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatoria tal como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); miositis eosinófila, fascitis eosinófila; y cánceres.

Además se usan compuestos que activan o promueven la función del receptor de quimiocina para el tratamiento de enfermedades que se asocian con inmunosupresión, tales como individuos que se someten a quimioterapia, radioterapia, curación de heridas potenciada y tratamiento de quemaduras, terapia para enfermedad autoinmunitaria u otra terapia farmacológica (por ejemplo, terapia de corticosteroides) o combinación de fármacos convencionales usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de injerto/trasplante, que provoquen inmunosupresión; inmunosupresión debida a deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas; y enfermedades infecciosas, tales como enfermedades parasitarias, incluyendo, pero sin limitación, infecciones por helmintos, tales como nematodos (ascárides); Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Anquilostoma, Strongiloidiasis, Triquinosis, filariasis; trematodos; gusanos viscerales, larvas viscerales migrans (por ejemplo, *Toxocara*), gastroenteritis eosinófila (por ejemplo, *Anisaki* spp., *Phocanema* ssp.), larva migrans cutánea (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*); el protozoo causante de la malaria *Plasmodium vivax*, citomegalovirus humano, *Herpesvirus saimiri* y herpesvirus del sarcoma de Kaposi, también conocido como herpesvirus 8 humano y poxvirus *Moluscum contagiosum*.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con cualquier otro agente activo o composición farmacéutica en el que dicha terapia combinada sea útil para modular actividad del receptor de quimiocina y de este modo evitar y tratar enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

Los compuestos pueden usarse además en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de VIH. Los ejemplos de dichos agentes incluyen:

- (1) inhibidor de transcriptasa inversa de nucleótidos tal como disoproxil fumarato de tenofovir; lamivudina/zidovudina; abacavir/lamivudina/zidovudina; emtricitabina; amdoxovir; alovudina; DPC-817; SPD-756; SPD-754; GS7340; ACH-126.443 (beta)-L-F d4C; didanosina, zalcitabina, estavudina, adefovir, dipivoxilo de adefovir, todovoxilo de fozivudina, etc.;
- (2) inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleotídica (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidación tal como inmunocal, olipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, olipraz, TMC-125; DPC-083; capravarina; calanolida A; serie SJ-3366, etc.;
- (3) inhibidores de proteasa tales como saquinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, TMC-114, DPC-684, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, etc.;
- (4) inhibidores de entrada tales como T-20; T-1249; PRO-542; PRO-140; TNX-355; serie BMS-806; y hélice-5;
- (5) inhibidores de receptor CCR5 tales como Sch-C (o SCH351125); Sch-D, y SCH350634; TAK779; UK 427.857 y TAK 449;
- (6) inhibidores de integrasa tales como L-870.810; GN-810781 (S-1360); y
- (7) inhibidores de gemación tales como PA-344; Y PA-457.

Las combinaciones de compuestos de la presente invención con agentes de VIH no se limitan a (1), (2) y/o (3), sino que incluyen la combinación con cualquier agente útil para el tratamiento del VIH. Pueden administrarse combinaciones de los compuestos de la invención y otros agentes del VIH por separado o en conjunto. La administración de un agente puede ser antes de, simultáneamente a o posteriormente a la administración de otro agente u otros agentes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por inyección o infusión oral, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracisternal, inyección subcutánea, administración transdérmica o

transmucosa o por implante. También pueden administrarse por pulverización de inhalación, vías nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitarias adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, apropiados para cada vía de administración.

5 Los compuestos de la invención se usan para tratar animales, incluyendo ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos y monos. Los compuestos de la invención también son eficaces para su uso en seres humanos.

10 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I. Los compuestos pueden administrarse solos o como una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, etc.; formulaciones líquidas tales como jarabes, inyecciones, etc.), pueden administrarse por vía oral o por vía no oral. Los ejemplos de formulaciones no orales incluyen inyecciones, gotas, supositorios, pesarios.

15 En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren la modulación del receptor de quimiocina, un nivel de dosificación apropiado será en general de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del sujeto por día que puede administrarse en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular y el paciente que se somete a terapia.

25 **Ejemplos**

Los intermedios 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 8-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolina se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en Bridger et al. Solicitud de Patente PCT WO 00/56729. El intermedio *N'*-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina se preparó como se describe por Bridger et al, Solicitudes de Patente de Estados Unidos USSN 60/232.891, USSN 60/234.510. El intermedio 1-*N*-terc-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol se preparó como se describe por An, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R.H.; Cook, P.D. Tetrahedron 1998, 54, 3999-4012.

35 Procedimientos generales de síntesis:

Procedimiento general para N-alkilación de (1-terc-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amina con mesilatos o cloruros de alquilo

40 A una solución de (1-terc-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amina (o amina) (1-1,4 equivalentes), N,N-diisopropiletilamina (o K_2CO_3) (1,5-2 equivalentes) y KI (0,05-0,16 equivalente) en CH_3CN (concentración ~0,1-0,2 M) se añadió el mesilato o cloruro de alquilo (tal como 1-*N*-terc-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol) (1-1,4 equivalentes) y la mezcla se agitó a 50-70 °C durante 3-25 horas, según se controló por cromatografía analítica de capa fina. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml/mmol de amina) y se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado o salmuera (10 ml/mmol de alcohol). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml/mmol de amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 o $MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía para proporcionar el producto N-alkilado deseado.

50 Procedimiento general A: Aminación reductora directa con $NaBH_3CN$

A una solución agitada de la amina (1 equivalente) en metanol anhidro (concentración ~0,1 M), a temperatura ambiente, se añadió en una porción el compuesto de carbonilo (~1-2 equivalentes). Una vez que se disolvió el carbonilo (~5 minutos), se añadió en una porción $NaBH_3CN$ (~2-4 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron CH_2Cl_2 (20 ml/mmol de amina) y salmuera o NaOH acuoso 1,0 M (10 ml/mmol de amina) al residuo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml/mmol de amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía.

60 Procedimiento general B: Aminación reductora directa con $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_4$

A una solución agitada de la amina (1 equivalente) en CH_2Cl_2 (concentración ~0,2 M), a temperatura ambiente, se añadió el compuesto de carbonilo (~1-2 equivalentes), ácido acético glacial (0-2 equivalentes) y $NaBH(OAc)_3$ (~1,5-3 equivalentes) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado o NaOH acuoso 1,0 M (10 ml/mmol de amina). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml/mmol de amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a

presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía.

De manera similar, a una solución agitada de la amina (1 equivalente) en MeOH anhidro (concentración ~0,1 M), a temperatura ambiente, se añadió el compuesto de carbonilo (1 equivalente). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente o se calentó a reflujo durante 4-24 horas. Se añadió NaBH₄ (1-2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~20 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó consecutivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron.

10 Procedimiento general C: Reacción de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo

A una solución agitada del alcohol (1 equivalente) y Et₃N (1,5-2 equivalentes) en CH₂Cl₂ (o THF) (concentración ~0,1 M) a temperatura ambiente (o 0 °C) se añadió cloruro de metanosulfonilo (~1,5 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5-1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado o NH₄Cl saturado (10 ml/mmol de alcohol). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml/mmol de amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía o se usó sin purificación adicional en la etapa de N-alkilación.

20 Procedimiento general D: Formación de sal usando HBr(g) saturado en ácido acético:

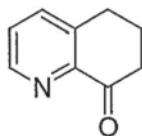
A una solución de la base libre en ácido acético glacial (2 ml) se añadió, una solución saturada de HBr(g) en ácido acético (2 ml). Después, se añadió un gran volumen de éter (25 ml) para precipitar un sólido, que se dejó que se asentara en el fondo del matraz y la solución de sobrenadante se decantó. El sólido se lavó por decantación con éter (3 x 25 ml) y las trazas restantes de disolvente se retiraron al vacío. Para purificación adicional, el sólido se disolvió en metanol y se reprecipitó con un gran volumen de éter. El lavado del sólido con éter mediante decantación, seguido de secado del sólido al vacío (0,13 kPa (0,1 torr)) dio el compuesto deseado.

Intermedios:

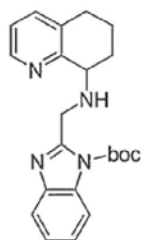
30 Preparación de 4-hidroximetilbenzaldehído:

Se combinaron tereftaldicarboxaldehído (30,02 g, 224 mmol), metanol (200 ml), paladio sobre carbono activado, (10 %, 3,02 g) y 2-(aminometil)piridina (2,3 ml, 22 mol, 0,01 equiv mol) en un recipiente de hidrogenación y la mezcla de reacción se agitó en un hidrogenador Parr durante 2,5 horas a 0,28 Mpa (40 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta se lavó con metanol y el disolvente del eluyente se retiró al vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos, 1:1) proporcionó el compuesto del título (23,8 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,80 (s, 2H), 7,53 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 9 Hz), 10,00 (s, 1H).

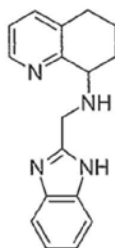
40 Preparación de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona:



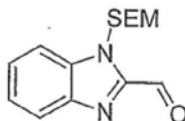
A una solución agitada de 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolina (13,96 g, 93,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (400 ml) se añadió dióxido de manganeso activado (pureza del 85 %, 82,22 g, 804 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 18 h, momento en el que la suspensión de color negro se filtró a través de una torta de celite y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los lavados combinados se concentraron para proporcionar 11,27 g (82 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó reacciones posteriores sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,17-2,25 (m, 2H), 2,82 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 9, 6 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 9, 1 Hz), 8,71 (dd, 1H, J = 6, 1 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 22,2, 28,6, 39,2, 126,6, 137,3, 140,5, 147,6, 148,6, 196,5. EN-EM *m/z* 148 (M+H).

Preparación de (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina:

- 5 Usando el Procedimiento general para N-alkilación: A una solución agitada de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (7,34 g, 49,6 mmol) en CH₃CN seco (250 ml) se añadió 1-*N*-*tert*-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol (13,22 g, 49,6 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (15,5 ml, 89,2 mmol) y yoduro potásico (0,41 g, 8,2 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3,5 h. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 seguido de 97:3 y 96:4) dio la amina intermedia (6,38 g, 34 %) en forma de un sólido pegajoso de color naranja.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,76 (s, 9H), 1,81-2,10 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,72-2,89 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 4,39 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 4,56 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,27-7,37 (m, 1H), 7,64-7,74 (m, 1H), 7,90-7,96 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 8,34 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 20,13, 28,48, 29,00, 29,20, 47,15, 56,89, 86,20, 115,32, 120,28, 122,06, 124,43, 124,85, 132,77, 133,74, 137,01, 142,44, 147,10, 149,22, 154,90, 157,72; EN-EM *m/z* 279 (M+H-boc).

15 Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina:

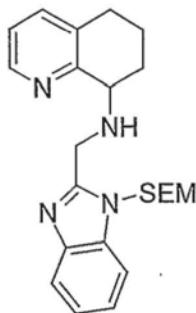
- 20 A una solución agitada de hidrato de diclorhidrato de (2-aminometil)bencimidazol (5,96 g, 27,1 mmol) en MeOH seco (225 ml) se añadió 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (3,99 g, 27,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 69 h. A la solución resultante se añadió borohidruro sódico (2,06 g, 54,2 mmol) en dos porciones y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con CH₂Cl₂ (150 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 seguido de 98:2 y 96:4) dio la amina intermedia (3,59 g, 50 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,66-1,90 (m, 3H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,00-2,17 (m, 1H), 2,33-2,69 (m a, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,18-7,26 (m, 4H), 7,48 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,58-7,78 (m a, 1H), 8,55-8,58 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 19,66, 29,12, 30,24, 46,62, 57,28, 122,21, 122,83, 133,55, 138,07, 146,98, 156,17, 157,73.

30 Preparación de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-2-formil-bencimidazol:

- 35 A una solución agitada de 2-hidroximetilbencimidazol (31,94, 0,216 mol) en DMF seca (450 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (90 ml, 0,52 mol) seguido de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (75 % en pentano, 55 g, 0,25 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua destilada (700 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 400 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4 %/CH₂Cl₂) proporcionó el 1-(2-trimetilsililetoximetil)-2-hidroximetilbencimidazol deseado (26,28 g, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,04 (s, 9H), 0,89 (t, 2H, *J* = 9 Hz), 1,75 (s a, 1H), 3,55 (t, 2H, *J* = 9 Hz), 4,94 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H).

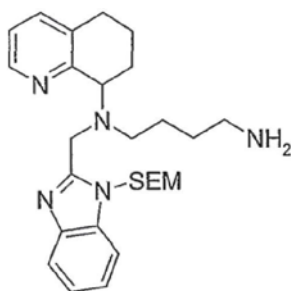
A una solución agitada del alcohol anterior (26,58 g, 0,096 mol) en CH_2Cl_2 seco (450 ml) se añadió MnO_2 activado (<5 micrómetros, ~85 %, 93 g, 0,91 mol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (175 g) y la torta se lavó con CH_2Cl_2 . El disolvente se retiró del eluyente a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el aldehído del título (14,41 g, 55 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN^1H (CDCl_3) δ -0,07 (s, 9H), 0,90 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 3,56 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 6,04 (s, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 10,13 (s, 1H); RMN^{13}C (CD_3OD) δ - 1,19, 17,94, 66,62, 73,30, 112,22, 122,51, 124,64, 127,43, 136,62, 143,11, 146,39, 185,10; EN-EM m/z (M+H);

Preparación de [1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina:



A una solución agitada de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-2-formil-benzimidazol (4,26 g, 15,4 mmol) en MeOH seco (50 ml) se añadió una solución de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (2,20 g, 14,8 mmol) en MeOH seco (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se analizó por RMN^1H para confirmar la formación de imina. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH seco (80 ml) y a la solución resultante se añadió borohidruro sódico (1,17 g, 30,8 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h, se concentró al vacío y se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (125 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto a través de un lecho de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4) proporcionó la amina deseada (5,91 g, 98 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN^1H (CDCl_3) δ -0,07 (s, 9H), 0,90 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,54 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 4,33 (m, 2H), 5,68 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 5,75 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H).

Preparación de N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- N^2 -[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butano-1,4-diamina:

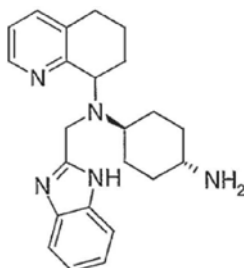


Una solución de (5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-amina (2,86 g, 6,93 mmol), bromobutironitrilo (1,4 ml, 14,1 mmol) y DIPEA (3,0 ml, 17,2 mmol) en CH_3CN (75 ml) se agitó a 80 °C durante 2 días. Se añadió KI (54 mg, 0,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 80:1) proporcionó el nitrilo deseado (1,19 g, 36 %) en forma de un jarabe de color naranja. RMN^1H (CDCl_3) δ -0,09 (s, 9H), 0,81-0,87 (m, 2H), 1,56-1,75 (m, 2H), 1,87-2,07 (m, 2H), 2,01-2,26 (m, 1H), 2,29-2,53 (m, 2H), 2,62-2,86 (m, 4H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,16 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz), 4,26 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 5,76 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,5$ Hz), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,3$ Hz).

Se disolvió 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-amino]-butironitrilo (840 mg, 1,75 mmol) en NH_3 MeOH saturado (15 ml), se trató con níquel Raney (exceso), y se puso en una atmósfera de H_2 de 0,31 MPa (45 psi) en un agitador Parr durante 16 horas. La mezcla se diluyó con

MeOH y se filtró a través de Celite. La torta se lavó con MeOH y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:2:1) proporcionó la amina deseada (560 mg, 66 %) en forma de un jarabe de color naranja. RMN ^1H (CDCl_3) δ -0,10 (s, 9H), 0,81 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 1,43-1,50 (m, 4H), 1,59-1,76 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 1H), 2,56-2,71 (m, 4H), 2,76-2,85 (m, 2H), 2,41 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 4,07-4,12 (m, 3H), 5,71 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 7,5, 4,5 Hz), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 3,6 Hz).

Preparación de N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina:

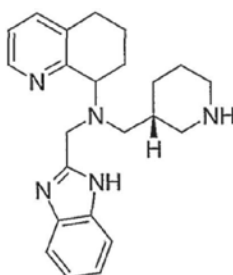


Preparación de *N*-*tert*-butoxicarbonil-*trans*-1,4-ciclohexanodiamina (Smith, J.; Liras, J.L.; Schneider, S.E.; Anslyn, E.J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 8811-8818):

A una solución de *trans*-1,4-ciclohexanodiamina (8,01 g, 70,1 mmol) en CHCl_3 (230 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,67 g, 35,1 mmol) en CHCl_3 (50 ml) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 6 horas. La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas más, después se concentró al vacío y se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó Na_2CO_3 acuoso saturado (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (5,30 g, 71 % basado en Boc_2O) en forma de un sólido de color blanco.

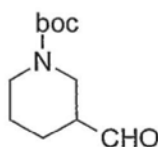
Siguiendo el Procedimiento general para aminación reductora usando $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$: A una solución agitada de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (3,04 g, 20,65 mmol) y *N*-*tert*-butoxicarbonil-*trans*-1,4-ciclohexanodiamina (4,42 g, 20,65 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió AcOH (3 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,69 g, 26,85 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0 después 94:5:1) proporcionó la amina deseada (3,79 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 1



COMPUESTO 1: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)

Preparación de 3-formil-*N*-*tert*-butoxicarbonil-piperidina:



A una solución de 3-piperidinmetanol (0,544 g, 4,72 mmol) en THF (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,01 g, 4,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

A una suspensión del alcohol anterior (~4,7 mmol) y tamices moleculares 3 Å en polvo (1,17 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) se

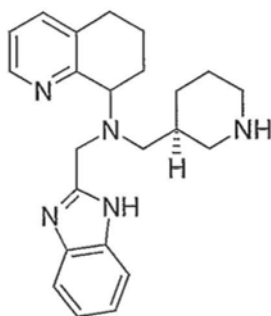
añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (0,672 g, 5,74 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (0,084 g, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna a través de un lecho de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,429 g, 43 % en 2 etapas) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,46 (s a, 9H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H, J = 15, 9 Hz), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 9,70 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (159 mg, 0,57 mmol) y 3-formil-N-terc-butoxicarbonil-piperidina (125 mg, 0,59 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (157 mg, 0,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4) proporcionó el producto alquilado (185 mg, 68 %) en forma de una mezcla de diastereómeros.

La espuma de color amarillo del aceite anterior (185 mg, 0,39 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂/TFA (1:1, 2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la reacción se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y NaOH 1 N (30 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el material desprotegido de Boc en forma de una mezcla de diastereómeros. La purificación y la separación de los diastereómeros por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó un diastereómero menos polar superior (25 mg, 17 %) y uno más polar inferior (20 mg, 14 %), ambos en forma de espumas transparentes.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del diastereómero inferior más polar anterior (20 mg, 0,05 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 1** (34 mg, 97%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 0,97-1,09 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 1H), 1,72-1,88 (m, 2H), 1,90-2,07 (m, 2H), 2,13-2,36 (m, 4H), 2,53 (t a, 1H, J = 12 Hz), 2,74-2,90 (m, 2H), 2,98-3,00 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,50-4,55 (m, 1H), 7,62 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,81 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 7,8, 6 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 5,6 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 19,89, 20,27, 21,58, 26,64, 27,79, 31,91, 44,57, 47,09, 48,00, 54,69, 59,91, 114,34, 126,18, 127,09, 131,14, 139,59, 141,23, 148,32, 150,59, 150,76. EN-EM m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N•3,0HBr•2,2H₂O: C, 41,99; H, 5,58; N, 10,65; Br, 36,44. Encontrado: C, 42,05; H, 5,44; N, 10,50; Br, 36,40.

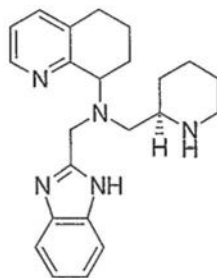
Ejemplo 2



COMPUESTO 2: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)

Usando el Procedimiento general D: La conversión del diastereómero menos polar superior anterior (véase **COMPUESTO 1**) (25 mg, 0,07 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 2** (39 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,07-1,19 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,52 (t a, 1H, J = 12 Hz), 2,80 (td, 1H, J = 13,2, 2,4 Hz), 2,92 (dd, 1H, J = 13,8, 4,5 Hz), 2,98-3,00 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = 10,5, 5,7 Hz), 7,63 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,82 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 7,5, 6,3 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 6 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 18,97, 19,39, 21,05, 26,03, 26,91, 31,14, 43,69, 46,67, 47,04, 54,41, 58,71, 113,46, 125,31, 126,27, 130,15, 138,77, 140,30, 147,54, 149,50, 149,74. EN-EM m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₅•3,0HB•2,6H₂O: C, 41,54; H, 5,64; N, 10,53; Br, 36,04. Encontrado: C, 41,47; H, 5,41; N, 10,22; Br, 36,19.

Ejemplo 3



5 **COMPUESTO 3:** Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-piperidin-2-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-formil-piperidin-1-carboxílico:

10 A una solución de 2-piperidinmetanol (561 mg, 4,9 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,14 g, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

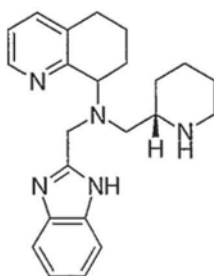
15 A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (0,737 g, 3,4 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å (1,03 g), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,644 g, 5,5 mmol), y perrutenato tetrapropilamonio (72 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó a través de un lecho de gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 70:30 seguido de 100:0) para proporcionar el aldehído del título (0,500 g, 70%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

20 Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 2-formil-piperidin-1-carboxílico (0,163 g, 0,76 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3,5 ml) se añadió (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (0,210 g, 0,76 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,240 g, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2 seguido de 96:4) dio una espuma de color amarillo pálido que contenía una mezcla de diastereómeros (0,305 g).

30 A una solución agitada de los diastereómeros (0,305 g) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y después se concentró al vacío. El concentrado se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se extrajo con NaOH 1 N (30 ml). La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml) y después las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación y la separación de los dos diastereómeros mediante cromatografía radial en una placa de gel de sílice de 1 mm de calidad de TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1 seguido de 50:1:1) proporcionó un diastereómero menos polar (63 mg, 22 %) y uno más polar (22 mg, 8 %) (estereoquímica desconocida), ambos en forma de aceites incoloros.

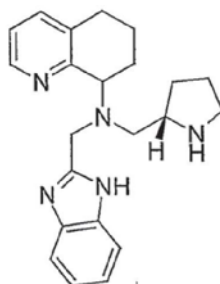
40 Usando el Procedimiento general D: La conversión del diastereómero menos polar anterior (63 mg, 0,17 mmol) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 3** (83 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,34-1,68 (m, 3H), 1,73-1,93 (m, 3H), 1,93-2,08 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H, $J = 14,7, 9,9$ Hz), 2,94-3,07 (m, 3H), 3,27 (dd, 1H, $J = 14,7, 9,9$ Hz), 3,38-3,56 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,57 (dd, 1H, $J = 9,9, 5,7$ Hz), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 3H), 8,28 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 19,84, 20,28, 21,76, 22,16, 26,99, 27,83, 45,34, 47,01, 54,30, 54,82, 58,86, 114,55, 125,99, 127,08, 131,59, 140,23, 141,046, 147,96, 149,03, 149,84; EN-EM m/z 376 (M+H); Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 43,90; H, 5,69; N, 10,58; Br, 36,20. Encontrado: C, 43,78; H, 5,47; N, 10,54; Br, 36,41.

Ejemplo 4



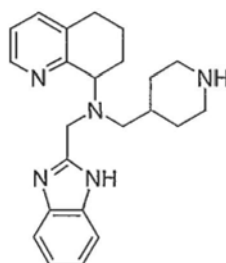
COMPUESTO 4: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-2-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)

Usando el Procedimiento general D: La conversión del diastereómero más polar anterior (véase **COMPUESTO 3**) (22 mg, 0,059 mmol) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 4** (35 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,22-1,39 (m, 1H), 1,39-1,68 (m, 2H), 1,71-1,93 (m, 3H), 2,03-2,24 (m, 3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,91-3,07 (m, 3H), 3,16 (dd, 1H, J = 13,8, 6,0 Hz), 3,32-3,49 (m, 2H), 4,34 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,43 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,53 (dd, 1H, J = 10,2, 6,0 Hz), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 3H), 8,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,04, 20,25, 21,54, 22,23, 27,04, 27,75, 45,22, 46,43, 54,61, 55,98, 60,69, 114,46, 125,90, 127,01, 131,66, 139,70, 140,96, 148,03, 149,70; EN-EM m/z 376 (M+H); Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₅•3,0HBr•2,2H₂O: C, 41,99; H, 5,58; N, 10,65; Br, 36,44. Encontrado: C, 42,22; H, 5,46; N, 10,47; Br, 36,23.

Ejemplo 5**COMPUESTO 5:** Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (148 mg, 0,53 mmol) y *N*-*tert*-butoxicarbonil-L-prolinal (110 mg, 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (146 mg, 0,69 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice gel (placa de 2 mm, 50:1:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH después 10:1:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó la amina deseada (73 mg, 30%) en forma de un aceite de color amarillo.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (40 mg, 0,11 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 5** (53 mg, 73 %) en forma de un sólido de color beis. RMN ¹H (D₂O) δ 1,22-1,28 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 3H), 2,16-2,31 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H, J = 14,4, 9,3 Hz), 2,97-3,03 (m, 1H), 3,25 (c, 1H, J = 7,2 Hz), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,35 (td, 2H, J = 7,5, 2,4 Hz), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,59 (dd, 1H, J = 10,2, 6 Hz), 7,59 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,78 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 19,91, 20,29, 22,88, 27,80, 28,46, 45,88, 47,28, 52,97, 58,23, 58,77, 114,47, 126,02, 127,00, 131,50, 140,22, 141,00, 147,99, 149,62, 149,98. EN-EM m/z 362 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅•3HBr•2H₂O•0,2C₄H₁₀O: C, 41,80; H, 5,54; N, 10,69; Br, 36,59. Encontrado: C, 41,66; H, 5,45; N, 10,65; Br, 36,93.

Ejemplo 6**COMPUESTO 6:** Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)Preparación de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxaldehído

A una solución de isonipecotato de etilo (0,750 g, 4,77 mmol) en THF (24 ml) se añadió agua (1 ml) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,09 g, 5,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar 1,20 g (98 %) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(carboetoxi)-piperidina en forma

de un aceite incoloro.

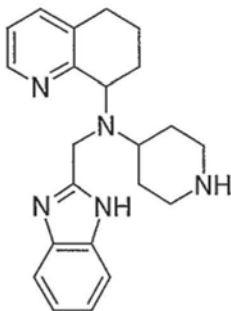
A una solución agitada fría (-78 °C) del aceite anterior (1,20 g, 4,67 mmol) en THF seco (46 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en THF, 15 ml, 15 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos más. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y la suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió MgSO₄ sólido (5 g) y la mezcla se filtró a través de Florisil®. La columna se lavó con acetato de etilo (200 ml). El eluyente combinado se concentró a presión reducida para proporcionar 1,01 g (97 %) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)-piperidina en forma de un sólido de color blanco.

A una solución del alcohol anterior (0,437 g, 2,03 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente tamices moleculares 3 Å (1,07 g), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,365 g, 3,11 mmol), y perrutenato tetrapropilamonio (70 mg, 0,20 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se filtró a través de una columna corta de gel de sílice y la torta se lavó con acetato de etilo. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (4:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 90 mg (20 %) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxaldehído en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 2H), 9,66 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: La reacción de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxaldehído (0,090 g, 0,42 mmol) y (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,110 g, 0,40 mmol) con NaBH(OAc)₃ (0,223 g, 1,05 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) durante 20 h, seguido de purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,120 g (63 %) de un sólido de color blanquecino.

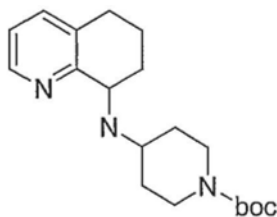
Usando el Procedimiento general D: La conversión del sólido de color blanquecino (120 mg) en la sal bromhidrato con retirada simultánea del grupo protector BOC, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 6** (98 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,13-1,28 (m, 2H), 1,80-2,36 (m, 8H), 2,81-3,00 (m, 5H), 3,35-3,43 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz), 4,46 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz), 4,52 (dd, 1H, *J* = 10,5, 6,0 Hz), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6,0 Hz), 8,37 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,67 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 17,72, 18,24, 24,98 (2 carbonos), 25,71, 29,64, 41,94, 42,05, 45,79, 54,96, 57,53, 112,25, 124,08, 125,04, 128,97, 137,47, 139,09, 146,24, 148,75 (2 carbonos); EN-EM *m/z* 376 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₅•3,1HBr•1,8H₂O: C, 41,93; H, 5,46; N, 10,63; Br, 37,60. Encontrado: C, 42,07; H, 5,55; N, 10,28; Br, 37,43.

Ejemplo 7



COMPUESTO 7: (1*H*-Bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-piperidin-1-carboxílico:

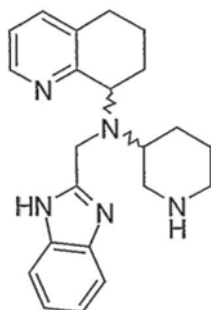


Usando el Procedimiento general B: La reacción de Boc-4-piperidona (641 mg, 3,22 mmol) 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamina (476 mg, 3,22 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (1,36 g, 6,44 mmol) y ácido acético (0,25 ml) en THF (25 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 20 min proporcionó el compuesto del título (1,05 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo. El éster *terc*-butílico del ácido 4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (240 mg, 0,72 mmol),

éster *terc*-butilico del ácido 2-clorometil-bencimidazol-1-carboxílico (212 mg, 0,79 mmol), DIPEA (0,20 ml, 1,58 mmol), y KI (6 mg, 0,036 mmol) se calentaron a 60 °C en CH₃CN (7 ml) durante una noche en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH₄Cl (ac), NaCl (ac), y se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 98:1:1) proporcionó el compuesto del título (331 mg, 82 %) en forma de una espuma de color blanco.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (100 mg, 0,18 mmol) en la sal bromhidrato usando una solución de ácido acético/HBr, seguido de re-precipitación de la sal en éter dietílico dio el **COMPUESTO 7** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD) mezcla de isómeros δ 1,94 - 2,15 (m, 3H), 2,19 - 2,26 (m, 2H), 2,41- 2,51 (m, 2H), 2,60 - 2,65 (m, 1H), 3,03 - 3,14 (m, 4H), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,41- 3,52 (m, 2H), 4,61 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 4,67 - 4,72 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,86 - 7,94 (m, 3H), 8,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,91 (d, 1H, J = 5,7 Hz); RMN ¹³C (CD₃OD) mezcla de isómeros δ 25,71, 29,19, 31,67, 32,47, 33,30, 48,62, 48,76, 48,93, 60,93, 63,27, 118,96, 130,51, 131,51, 136,12, 144,91, 145,36, 152,51, 156,45, 156,63; EN-EM *m/z* 362,3 (M+H); Anal. Calc. para (C₂₂H₂₇N₅)•3,0(HBr)•1,8(H₂O)•0,4(C₄H₁₀O): C, 42,54; H, 5,69; N, 10,51; Br, 35,98. Encontrado C, C, 42,61; H, 5,47; N, 10,46; Br, 35,93.

Ejemplo 8



COMPUESTO 8: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-il-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 3-hidroxi-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo:

A una solución a 0 °C de 3-hidroxipiperidina (2,12 g, 21,0 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió NEt₃ (5,6 ml, 40,2 mmol), seguido de una solución de (Boc)₂O (5,03 g, 23,0 mmol) en EtOH (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (3,55 g, 17,6 mmol, 84 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 3,01-3,12 (m, 2H), 3,46-3,59 (m, 1H), 3,65-3,78 (m, 2H).

Preparación de 3-oxo-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo:

A una solución a 0 °C del alcohol (2,01 g, 10,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å picados (5,26 g), *N*-óxido de 4-metilmorfolina (1,76 g, 15,0 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (357 mg, 1,02 mmol). La solución de color negro resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos, después a temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice, se enjuagó con EtOAc y el filtrado concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 1:1) para proporcionar la cetona en forma de un líquido de color amarillo (1,49 g, 7,48 mmol, 75 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 1,98 (ddd, 2H, J = 12,3, 6,5, 6,0 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,58 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,00 (s, 2H).

Preparación de 3-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

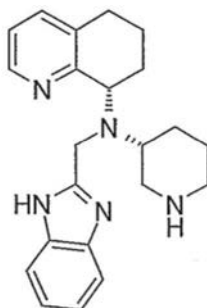
A una solución de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (1,00 g, 6,75 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió una solución de la cetona (1,40 g, 7,03 mmol) en MeOH (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió NaBH₄ (848 mg, 22,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9:1:0,5) dio un aceite de color pardo que, tras una segunda purificación (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) proporcionó la amina en forma de un aceite de color amarillo (638 mg, 1,92 mmol, 28 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,22-1,40 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,65-1,81 (m, 3H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 2,44-2,65 (m, 1H), 2,65-2,90 (m, 4H), 3,88-4,05 (m, 2H), 4,05-4,31 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 4,3 Hz).

Preparación del COMPUESTO 8:

Una mezcla de esta amina (247 mg, 0,75 mmol), 2-clorometilbencimidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (238 mg, 0,89 mmol), DIPEA (0,20 ml, 1,2 mmol) y KI (14 mg, 0,08 mmol) en CH₃CN (4 ml) se calentó a 60 °C durante 20 horas. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El aceite de color rojo oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), dando una espuma de color naranja. Una segunda purificación (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1) dio la amina terciaria en forma de un sólido de color naranja (83 mg, 20 %).

Este material se agitó en TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, y después el disolvente en exceso se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 89:10:1) dio una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereómeros de la amina libre en forma de una espuma de color amarillo (21 mg, 0,06 mmol, 41 %).

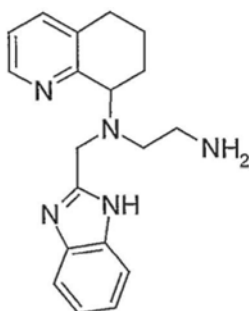
A una solución de este material (20 mg, 0,055 mmol) en HOAc glacial (1 ml) se añadió una solución saturada de HBr en HOAc (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió Et₂O (2 ml), la suspensión se agitó y el disolvente se decantó. El precipitado se lavó con Et₂O (1 ml x 5), después se secó a presión reducida, dando el **COMPUESTO 8** en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, 0,038 mmol, 70 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,61-1,94 (m, 3H), 1,98-2,11 (m, 1H), 2,11-2,17 (m, 2H), 2,17-2,49 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,09-3,25 (m, 2H), 3,31-3,40 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,43 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,55-4,65 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,67-7,77 (m, 3H), 8,20 (d, 0,67H, J = 7,8 Hz), 8,23 (d, 0,33H, J = 7,8 Hz), 8,51 (d, 0,67H, J = 5,7 Hz), 8,55 (d, 0,33H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,5 y 20,6, 21,9 y 22,1, 24,2 y 24,5, 26,8 y 27,5, 28,0, 43,2, 44,0, 46,2 y 47,0, 58,5 y 59,2, 114,4, 125,8, 126,8, 131,7, 139,5, 140,5 y 141,6, 147,7 y 147,8, 150,6 y 151,2. EN-EM *m/z* 362 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅·3,1HBr·1,8H₂O·0,3C₄H₁₀O: C, 41,78; H, 5,55; N, 10,50; Br, 37,14. Encontrado: C, 41,48; H, 5,44; N, 10,44; Br, 37,50.

Ejemplo 9**COMPUESTO 9:** Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-il-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

La base libre se preparó mediante N-alquilación y desprotección de TFA, como se ha descrito anteriormente (véase **COMPUESTO 8**). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9:1:0,1), dando 18 mg de un solo diastereómero (0,05 mmol, 5 %) en forma de una espuma de color pardo, junto con 51 mg de la mezcla de diastereómeros (0,14 mmol, 14%) en forma de una espuma de color amarillo.

El diastereómero individual (18 mg, 0,05 mmol) se disolvió en HOAc (1 ml) y se añadió HBr saturado en HOAc (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió Et₂O (2 ml), la mezcla se agitó y el disolvente se decantó. El precipitado se lavó con Et₂O (1 ml x 5) y se secó a presión reducida a 90 °C, dando el diastereómero, **COMPUESTO 9**, en forma de un polvo de color amarillo (22 mg, 0,03 mmol, 67 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,57-1,74 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,31-2,47 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 3H), 8,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,5, 21,9, 24,2, 26,8, 27,5, 43,4, 43,9, 47,0, 55,5, 59,2, 114,4, 125,8, 126,6, 132,0, 139,7, 140,5, 147,6, 150,9, 151,1. EN-EM *m/z* 362 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅·3,0HBr·1,8H₂O·0,3C₄H₁₀O: C, 42,29; H, 5,60; N, 10,63; Br, 36,38. Encontrado: C, 42,27; H, 5,60; N, 10,62; Br, 36,42.

Ejemplo 10

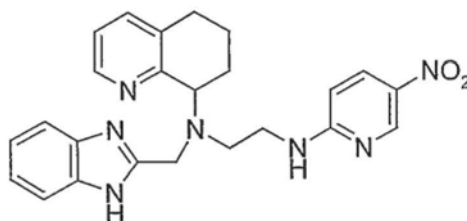


5 **COMPUESTO 10:** Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*²-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina (sal bromhidrato)

Usando el Procedimiento general B: La reacción de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-amino-acetaldehído (0,112 g, 0,71 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (0,189 g, 0,50 mmol) con NaBH(OAc)₃ (0,215 g, 1,01 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) durante 18 h, seguido de purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, 100:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó un sólido de color blanco (0,167 g, 64 %).

Usando el Procedimiento general D: La conversión del sólido de color blanco (167 mg) en la sal bromhidrato con retirada simultánea de los grupos protectores BOC, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 10** (173 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,75-1,89 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 3H), 3,16-3,31 (m, 3H), 4,40 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,52-4,67 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,76-7,84 (m, 3H), 8,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,30, 20,44, 27,68, 37,75, 47,12, 49,11, 60,07, 114,40, 126,08, 127,11, 131,17, 139,78, 140,92, 148,23, 150,09, 150,17; EN-EM *m/z* 322 (M+H). Anal. Calc. para C₁₉H₂₃N₅•3,0HBr•1,1 H₂O: C, 39,08; H, 4,87; N, 11,99; Br, 41,05. Encontrado: C, 39,19; H, 4,98; N, 11,76; Br, 40,89.

Ejemplo 11



25 **COMPUESTO 11:** Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*²-(5-nitro-piridin-2-il)-*N*²-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-etano-1,2-diamina (sal bromhidrato)

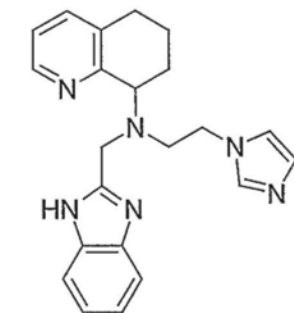
Usando el Procedimiento general B: A una solución de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (294 mg, 2 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió 2-(2-aminoetilamino)-5-nitropiridina (368 mg, 2,02 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió NaBH₄ sólido (168 mg, 4,44 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos más. La espuma de color amarillo en bruto resultante (639 mg) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Usando el Procedimiento general para *N*-alquilación: A una solución del material anterior (639 mg), yoduro potásico (5 mg, 0,030 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,0 mmol) en CH₃CN (10 ml) se añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (preparado como se describe en An, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R.H.; Cook, P.D Tetrahedron 1998, 54, 3999-4012) (527 mg, 1,98 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 6,5 h. La purificación de la espuma de color pardo en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (99:1 de CH₂Cl₂/MeOH después 98:2) del producto alquilado, éster *tert*-butílico del ácido 2-[[[2-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-etil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico, (645 mg, 60%) en forma de una espuma de color amarillo.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre anterior (84 mg, 0,16 mmol) en la sal bromhidrato, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 11** (87 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (D₂O) δ 1,81-1,88 (m, 1H), 2,06-2,17 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,39-3,57 (m, 2H), 4,37 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,61-4,66 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,42 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,57 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,86-7,93 (m, 2H), 8,33

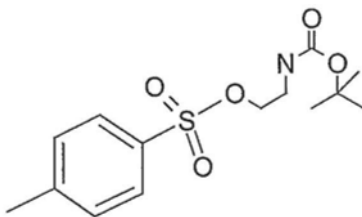
(s a, 1H), 8,37 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,70 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,41, 20,79, 27,80, 41,02, 49,30, 50,55, 62,07, 110,03, 110,77, 114,22, 126,02, 126,66, 130,60, 133,75, 135,36, 139,77, 140,95, 143,67, 148,28, 150,42, 151,28, 179,57; ES-MS m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2,9\text{HBr} \cdot 2,4\text{H}_2\text{O}$: C, 39,96; H, 4,57; N, 13,59; Br, 32,12. Encontrado: C, 40,17; H, 4,47; N, 13,20; Br, 32,03.

5

Ejemplo 12

10 **COMPUESTO 12:** Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(2-imidazol-1-il-etil)-(5,6,7,8-tetrathidroquinolin-8-il)-amina.

Preparación de 2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico.

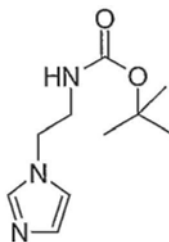


15

Se añadió cloruro de tosilo (1,50 g, 7,87 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (0,84 g, 5,2 mmol) y Et_3N (1,23 ml, 8,82 mmol) en CH_2Cl_2 (26 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución se lavó con H_2O (15 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexanos) dio cristales de color amarillo (1,29 g, 79 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,82 (s a, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz).

20

25 Éster *terc*-butílico del ácido (2-imidazol-1-il-etil)-carbámico.

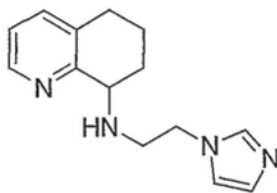


30

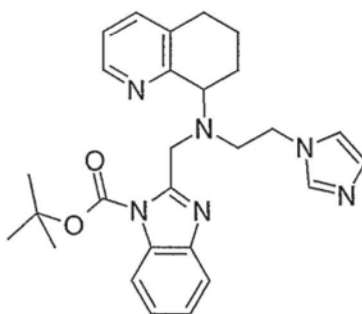
Una solución de imidazol (253 mg, 3,72 mmol) en DMF (2 ml) se añadió a una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 164 mg, 4,10 mmol) en DMF (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una solución de 2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (1,29 g, 4,09 mmol) en DMF (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre H_2O (25 ml) y EtOAc (25 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:5:1-100:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio un aceite incoloro (224 mg, 29 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 3,43 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,64 (s a, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

35

(2-Imidazol-1-il-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina.

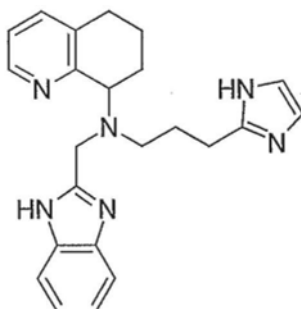


- 5 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2-imidazol-1-il-etil)-carbámico (224 mg, 1,06 mmol) en 1:1 de TFA/CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (ac) (10 ml), después se saturó con cloruro sódico y se extrajo con CHCl₃ (5 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo (55 mg).
- 10 Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de la amina anterior (55 mg), 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (73 mg, 0,50 mmol), y AcOH (0,030 ml, 0,52 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (315 mg, 1,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material en bruto se disolvió en HBr saturado/AcOH (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se hizo básica con NaOH 10 N (ac) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron
- 15 (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:5:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio un aceite de color amarillo (92 mg, 77 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,73 (m, 2H), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,56 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 3,9 Hz).
- 20 Éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-imidazol-1-il-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico.



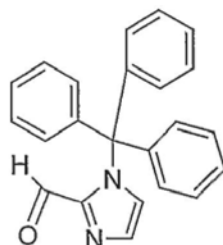
- 25 Una mezcla de (2-imidazol-1-il-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (92 mg, 0,37 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-bencimidazol-1-carboxílico (101 mg, 0,379 mmol), yoduro potásico (3 mg, 0,02 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó a 60 °C durante 15 h. Se añadió NaHCO₃ saturado (ac) (15 ml), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna
- 30 sobre gel de sílice (250:5:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio un aceite de color amarillo (21 mg, 12 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (m, 1H), 1,66 (m, 10H), 1,91 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 4,20 (dd, 1H, J = 10, 5,6 Hz), 4,67 (d, 1H, J = 15 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,33 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 3,3 Hz).
- 35 (1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-(2-imidazol-1-il-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (COMPUESTO 12).
- Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-imidazol-1-il-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (21 mg, 0,044 mmol) en 3:1 de TFA/CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml)
- 40 y NaOH 1 N (ac) (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el **COMPUESTO 12** en forma de una espuma de color amarillo (15 mg, 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,73 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,69-2,88 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 3,82-3,98 (m, 2H), 4,04 (d, 1H, J = 17 Hz), 4,09 (m, 1H), 4,19 (d, 1H, J = 17 Hz), 6,70 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 8,51 (d, 1H, J = 3,9 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,55, 25,06, 29,36, 46,03, 50,34, 52,23,
- 45 62,59, 119,32, 122,26, 122,82, 129,55, 134,97, 137,93, 147,26, 155,42, 156,77. EN-EM *m/z* 373 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₄N₆•0,2CH₂Cl₂•0,8CH₄O: C, 66,55; H, 6,70; N, 20,25. Encontrado: C, 66,64; H, 6,40; N, 20,06.

Ejemplo 13



- 5 **COMPUESTO 13:** Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[3-(1H-imidazol-2-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina.

Preparación de 1-tritil-1H-imidazol-2-carbaldehído.

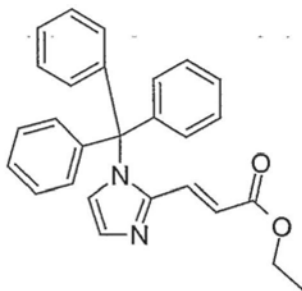


10

A una suspensión de imidazol-2-carboxaldehído (1,00 g, 10,4 mmol) en DMF (16 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,0 ml, 23,0 mmol), seguido de una solución de cloruro de tritilo (3,19 g, 11,4 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 21 h. La mezcla se concentró al vacío después se disolvió en EtOAc (60 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado (ac) (2 x 30 ml) y salmuera (15 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexanos) dio un sólido de color amarillo (1,63 g, 46 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,03 (s, 1H), 7,12 (m, 6H), 7,32 (m, 10H), 9,23 (s, 1H).

15

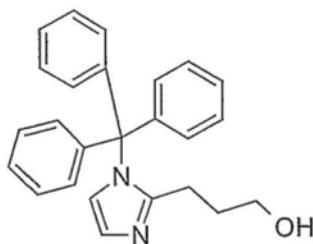
- 20 **Éster etílico del ácido (E)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-acrílico.**



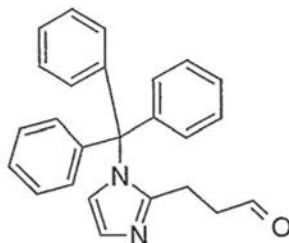
25

Se añadió gota a gota fosonoacetato de trietilo (1,24 ml, 6,25 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 212 mg, 5,30 mmol) en DME (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se añadió a una suspensión de 1-tritil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,63 g, 4,82 mmol) en DME (7 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos, después se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25 %/hexanos) dio un sólido de color amarillo (1,32 g, 67 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,13 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,00 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,13 (m, 7H), 7,33 (m, 9H).

30

3-(1-Tritil-1H-imidazol-2-il)-propan-1-ol.

- 5 Una solución de éster etílico del ácido (E)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-acrílico (1,32 g, 3,23 mmol) en 4:1 de MeOH/EtOAc (20 ml) se agitó a temperatura ambiente con una suspensión de Pd al 10 %/C (132 mg, 0,124 mmol) en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 20 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar cristales de color amarillo (1,49 g).
- 10 A una solución del éster en bruto anterior (1,49 g) en THF (7 ml) se añadió LiAlH₄ (1,0 M/THF, 7,0 ml, 7,0 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió metanol (5 ml), seguido de NaOH 1 N (ac) (40 ml), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,37 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,13 (m, 6H), 7,33 (m, 9H).

3-(1-Tritil-1H-imidazol-2-il)-propionaldehído.

- 20 A una solución de 3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-propan-1-ol (201 mg, 0,545 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (278 mg, 0,655 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NaOH 1 N (ac) (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar una espuma de color castaño (178 mg, 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,19 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,13 (m, 6H), 7,34 (m, 9H), 9,54 (s, 1H).

(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-[3-(1H-imidazol-2-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (COMPUESTO 13).

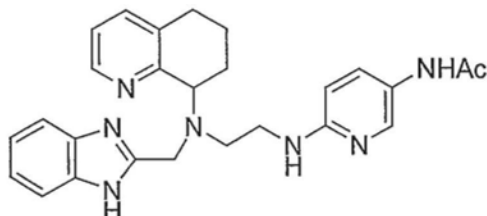
- Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-benzimidazol-1-carboxílico (184 mg, 0,486 mmol) y 3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-propionaldehído (178 mg, 0,486 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (206 mg, 0,972 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:5:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó un aceite de color amarillo (168 mg) que se determinó según RMN ¹H que era una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico y 3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-propan-1-ol y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- Una solución de la amina en bruto anterior (168 mg) en HBr saturado/AcOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se basificó con NaOH 10 N (ac) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (300:5:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina en forma de un aceite de color amarillo (101 mg, 33 % en 2 etapas).

- 45 A una solución de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina (101 mg, 0,161 mmol) en CH₂Cl₂ (1,6 ml) se añadió trietilsilano (0,38 ml, 2,4 mmol), seguido de TFA (1,9 ml, 25 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con NaOH 1 N (ac) (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (150:5:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó el

COMPUESTO 13 en forma de una espuma incolora (47 mg, 69 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,62-1,93 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,58-2,88 (m, 6H), 3,91 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,02 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,55 (m, 2H), 8,55 (d, 1H, J = 3,6 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,52, 23,71, 25,96, 26,67, 29,43, 49,21, 51,07, 62,23, 115,28, 120,75, 122,41, 122,81, 135,47, 138,23, 138,86, 146,68, 148,71, 155,28, 157,49. EN-EM *m/z* 387 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₆•0,21H₂O•0,36CH₂Cl₂: C, 66,67; H, 6,50; N, 19,97. Encontrado: C, 66,77; H, 6,65; N, 19,69.

Ejemplo 14

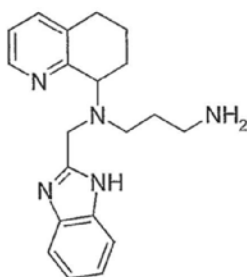


COMPUESTO 14: Preparación de N-(6-2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-etilamino)-piridin-3-il)-acetamida

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[2-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-etil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico (véase **COMPUESTO 11**) (316 mg, 0,58 mmol) en AcOH (4 ml) se añadió polvo de hierro (172 mg, 3,08 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 100:1:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH después 50:1:1) para dar el producto deseado (96 mg, 30 %) en forma de un aceite transparente.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre (25 mg, 0,055 mmol) en la sal bromhidrato, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 14** (36 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,83-1,90 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,62-4,68 (m, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,47 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,89 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 6,6 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,39, 20,84, 23,07, 27,83, 41,24, 49,13, 50,29, 62,01, 113,37, 114,24, 125,70, 125,82, 126,11, 126,96, 130,58, 138,24, 139,94, 141,08, 148,39, 149,47, 150,18, 151,32, 172,99; EN-EM *m/z* 456 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₂₉N₇O•3,2HBr•2,4H₂O: C, 41,21; H, 4,92; N, 12,94; Br, 33,75. Encontrado: C, 41,12; H, 4,98; N, 12,77; Br, 34,06.

Ejemplo 15



COMPUESTO 15: Preparación de N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetilil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de N-(*terc*-butoxicarbonil)-3-amino-propionaldehído:

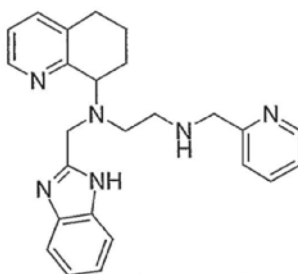
A una solución de N-(3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (0,177 g, 1,01 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,545 g, 1,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con éter (20 ml) y se trató con Na₂S₂O₃ acuoso al 20 % (5 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se volvió transparente e incolora y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso al 20 % (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron para proporcionar 0,127 g (96 %) de N-(*terc*-butoxicarbonil)-3-amino-propionaldehído en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 2,71 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,42 (m, 2H), 4,89 (s a, 1H), 9,81 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: La reacción de N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-amino-propionaldehído (0,127 g,

0,73 mmol) y (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amina (0,152 g, 0,55 mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,262 g, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante 18 horas, seguido de purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, 50:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 0,169 g de una espuma de color amarillo. La espuma se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se trató con NaOH (10 M, ~2 ml) hasta que la fase acuosa fue básica (pH 14). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 10:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 57 mg de una espuma de color blanco.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre (57 mg) en la sal bromhidrato, seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 15** (75 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,77-2,09 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,38-2,42 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 3H), 3,01-3,04 (m, 2H), 4,42 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,51-4,49 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,79-7,90 (m, 3H), 8,36 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,41 (2 carbonos), 26,38, 27,66, 37,69, 47,94, 49,13, 60,39, 114,32, 126,02, 126,98, 131,10, 139,50, 140,73, 148,18, 150,96, 151,36; EN-EM m/z 336 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,6 \text{H}_2\text{O}$: C, 39,57; H, 5,18; N, 11,54; Br, 39,49. Encontrado: C, 39,85; H, 5,10; N, 11,45; Br, 39,15.

Ejemplo 16

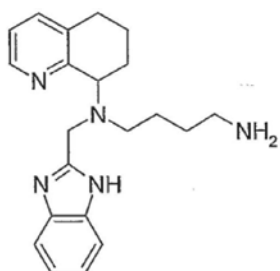


COMPUESTO 16: Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^2 -piridin-2-ilmetil- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-etano-1,2-diamina (sal bromhidrato)

A una solución de sal bromhidrato de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-etano-1,2-diamina [**COMPUESTO 10**] (98 mg, 0,168 mmol) en H_2O (2 ml) se añadió NaOH (10 M, 2 ml). La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron y proporcionaron 53 mg de la base libre. A una solución de la base libre anterior (53 mg, 0,165 mmol) en metanol (2 ml) se añadió piridin-2-carboxaldehído (20 μl , 0,210 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaBH_4 (36 mg, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (10 ml) y salmuera (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 25:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 34 mg (45 %) de la base libre del compuesto del título.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre (34 mg) en la sal bromhidrato, seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 16** (57 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,78-1,90 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,97-3,09 (m, 3H), 3,25-3,37 (m, 3H), 4,39 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,47 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz), 4,54-4,59 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 4H), 7,77-7,88 (m, 3H), 8,04 (dt, 1H, $J = 1,5, 7,5$ Hz), 8,35 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,50 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,27, 20,54, 27,67, 45,45, 47,48, 48,12, 50,32, 60,32, 114,42, 125,85, 126,11, 126,19, 127,27, 130,98, 139,83, 141,03, 141,70, 147,87, 148,39 (2 carbonos), 149,85, 150,06; EN-EM m/z 413 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6 \cdot 4,1\text{HBr} \cdot 2,0 \text{H}_2\text{O}$: C, 38,48; H, 4,66; N, 10,77; Br, 41,98. Encontrado: C, 38,69; H, 4,78; N, 10,60; Br, 41,70.

Ejemplo 17

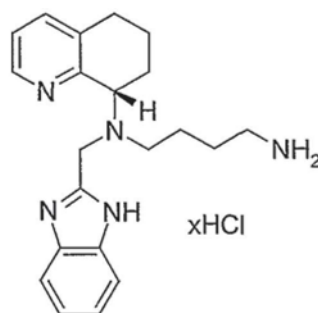


COMPUESTO 17: Preparación de *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

A una solución de (1-*terc*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (0,169 g, 0,451 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmol), seguido de 4-bromobutironitrilo (0,10 ml, 1,01 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 5 d, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y salmuera (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 108 mg (54 %) de una espuma de color amarillo.

El intermedio anterior (108 mg, 0,24 mmol) se disolvió en NH₃, se saturó con metanol (4 ml), se trató con níquel Raney (100 mg), y se puso en una atmósfera de H₂ de 0,34 MPa (50 psi) en un agitador Parr, durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con metanol. El eluyente se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 33 mg (39 %) de la base libre del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma de color blanco (33 mg) en la sal bromhidrato, seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 17** (40 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,52 (s a, 4H), 1,74-1,88 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,79-2,86 (m, 3H), 2,99-3,02 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,47-4,56 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,76-7,88 (m, 3H), 8,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,7 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,42 (2 carbonos), 25,03, 25,42, 27,64, 39,50, 48,20, 51,71, 60,64, 114,26, 125,93, 126,93, 131,05, 139,32, 140,62, 148,09, 150,31, 151,82; EN-EM *m/z* 350 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₇N₅•2,9HBr•2,2H₂O: C, 40,44; H, 5,54; N, 11,23; Br, 37,15. Encontrado: C, 40,38; H, 5,42; N, 10,85; Br, 37,42.

Ejemplo 18**COMPUESTO 18:** Preparación de *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal clorhidrato).Preparación de 4-ftalamido-butiraldehído:

Una solución de 4-amino-1-butanol (5,0 g, 56 mmol) y anhídrido ftálico (8,3 g, 56 mmol) en MeOH al 20 %/CHCl₃ (140 ml) se agitó a reflujo durante 66 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó secuencialmente con agua (3 x 75 ml) y NaOH 1 N (3 x 50 ml). La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se concentró, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 5 cm, 120 g de gel de sílice, eluida con MeOH al 2 %/CH₂Cl₂) para dar el alcohol deseado en forma de un sólido de color blanco (4,21 g, 34 %).

A una suspensión agitada de TPAP (340 mg, 0,96 mmol), NMO (3,4 g, 29 mmol) y tamices moleculares 3 Å (10 g) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió gota a gota una solución del alcohol anterior (4,2 g, 19 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) durante 30 min. La suspensión de color negro se agitó en una atmósfera de N₂ durante 30 min después de la adición, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 5 cm, 80 g de gel de sílice, eluida con EtOAc) para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color gris (3,30 g, 80 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,97-2,07 (m, 2H), 2,54 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,74 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,82-7,88 (m, 2H), 9,77 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: Se hizo reaccionar el 4-ftalamidobutiraldehído anterior (3,21 g, 14,8 mmol) con S-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (2,40 g, 16,3 mmol) y NaBH(OAc)₃ (9,54 g, 45,0 mmol) en diclorometano (150 ml). La cromatografía ultrarrápida (di. 5 cm, 200 g de gel de sílice, eluida con MeOH al 5 %/CH₂Cl₂) proporcionó la 2ª amina pura en forma de un sólido espumoso de color blanco (2,48 g, 48 %).

A una solución de la amina anterior (2,5 g, 7,1 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,9 ml, 10,7 mmol), 1-boc-2-clorometilbencimidazol (2,3 g, 8,6 mmol), y yoduro potásico (115 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 60 °C durante 15 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El

residuo se repartió entre cloroformo (150 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se concentró, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 5 cm, 120 g de gel de sílice, eluida con CH_2Cl_2 para retirar el cloruro sin reaccionar, después MeOH al 2 %/ CH_2Cl_2 para retirar el producto deseado) para dar la amina deseada en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido (3,50 g, 85 %).

Una solución de la amina anterior (3,33 g, 5,7 mmol) en etanol (30 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (1,80 g, 36 mmol), se agitó durante tres horas. Después, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 5 cm, 80 g de gel de sílice, eluida con MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2) para dar la amina no protegida en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido (1,70 g, 86 %).

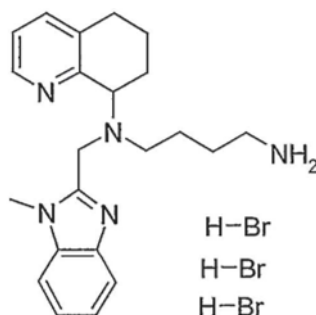
La amina anterior (1,70 g, 4,86 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (5 ml) y se trató con ácido acético saturado con HCl (5 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min, después se goteó lentamente en éter dietílico (400 ml) con agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró mediante succión a través de un embudo de vidrio sinterizado y la torta de filtro se lavó con éter dietílico (3 x 100 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 16 h para dar el **COMPUESTO 18** en forma de un sólido de color blanco (2,34 g, 94 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,46-1,63 (m, 4H), 1,70-1,87 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 3H), 2,91-3,00 (m, 2H), 4,30 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 4,42-4,48 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 3H), 8,20 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8,53 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,36, 20,43, 21,67, 24,99, 25,24, 27,60, 39,51, 48,29, 51,78, 60,54, 114,46 (2 carbonos), 125,63, 126,10 (2 carbonos), 132,53, 139,58, 140,16, 147,34, 151,41, 151,81. EN-EM m/z 350 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2 \cdot 2,5\text{HCl} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O} \cdot 0,6\text{CH}_3\text{COOH}$: C, 52,01; H, 7,06; N, 13,66; Cl, 17,29. Encontrado: C, 52,15; H, 7,09; N, 13,40; Cl, 17,56.

La pureza enantiomérica del **COMPUESTO 18** se determinó que era del 96,7 % mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD1); Columna: Chiralpak OD, 0,46 cm x 25 cm; Fase móviles: A: 90:10 de hexanos/isopropanol con 0,1 % de DEA, B: isopropanol; Isocrático: 90 % de A, 10 % de B; Tiempo de ejecución total: 20 min; Velocidad de flujo: 0,5 ml/min; Temperatura: 10 °C; Detector: UV @ 270 nm; Volumen de inyección: 20 μl .

Tiempo de retención del enantiómero S = 16,3 min.

Tiempo de retención del enantiómero R = 21,9 min.

Ejemplo 19



COMPUESTO 19: Preparación de N^1 -(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Se preparó 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona siguiendo el procedimiento para el **COMPUESTO 18**. Se preparó 2-[4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona siguiendo el procedimiento general para aminaciones reductoras.

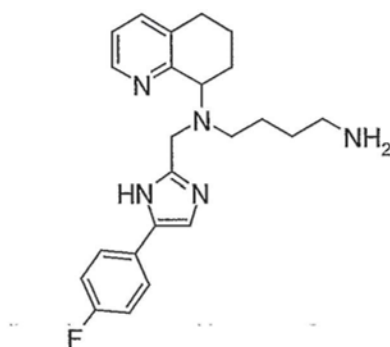
A una solución de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (0,2011 g, 0,58 mmol) en diclorometano (5,8 ml) se añadió 1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (0,1844 g, 1,15 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,2462 g, 1,16 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (47:2:1 de CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH) proporcionó 103 mg (36 %) de 2-[4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,30-1,44 (m, 2H), 1,48-1,63 (m, 3H), 1,84-1,96 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 1H), 2,54-2,81 (m, 4H), 3,51 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (s, 3H), 3,99-4,06 (m, 2H), 4,19 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,74-7,78 (m, 2H), 8,40 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz).

A una solución de 2-[4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona (0,1030 g, 0,21 mmol) en etanol (1 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,51 ml, 10,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (91:12:1 de CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH) y

después mediante cromatografía radial sobre sílice (18:1:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) para producir 0,0246 g (32 %) de *N*¹-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,32-1,42 (m, 5H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,05-2,11 (m, 1H), 2,55 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,60-2,64 (m, 3H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,04-4,17 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

Siguiendo un procedimiento general D, se retiró mediante precipitación salina *N*¹-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina. A una solución de *N*¹-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (0,0246 g, 0,068 mmol) en ácido acético (0,8 ml) se añadió HBr/AcOH (1 ml), seguido de la adición de éter dietílico (50 ml), lo que dio como resultado la precipitación de la sal. El éter se retiró por decantación y el sólido restante se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). Cualquier éter dietílico residual se retiró mediante vacío y se añadió metanol (1 ml) al sólido. De nuevo, se añadió éter dietílico (50 ml) y la sal se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml) para dar el **COMPUESTO 19** (23 mg, 76%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,52-1,53 (m, 4H), 1,73-1,87 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,40-2,43 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 3H), 2,97-2,99 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,38 (d, 1H, J = 17,7 Hz), 4,48-4,54 (m, 1H), 4,59 (d, 1H, J = 17,7 Hz), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 3H), 8,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) 20,44 (2H), 25,03, 25,44, 27,69, 31,52, 39,47, 47,70, 52,18, 60,88, 112,80, 114,22, 125,88, 126,73, 127,12, 130,08, 133,45, 139,32, 140,64, 148,09, 151,13, 151,68. EN-EM *m/z* 364 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₉N₅·3,2HBr·2,2H₂O: C, 39,91; H, 5,57; N, 10,58; Br, 38,62. Encontrado: C, 39,97; H, 5,44; N, 10,37; Br, 38,49.

Ejemplo 20



COMPUESTO 20: Preparación de *N*¹-[5-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina.

Se preparó 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona siguiendo el procedimiento general B para aminación reductora. A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamina (1,0609 g, 7,1 mmol) y 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (1,4079 g, 6,8 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento para el **COMPUESTO 18**) en cloruro de metileno (64 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (4,07 g, 19,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó con NaOH 1 N (45 ml), se extrajo con cloruro de metileno (2 x 55 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 1,16 g (52 %) de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,57-1,66 (m, 3H), 1,69-1,84 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 2,69-2,86 (m, 4H), 3,70-3,77 (m, 3H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 2H), 8,37 (d, 1H, J = 3 Hz).

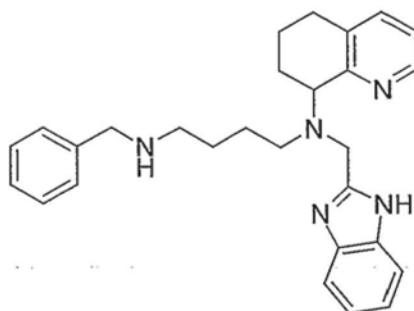
A una solución de 4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,2301 g, 0,72 mmol) en cloruro de metileno (7,2 ml) se añadió 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (0,3030 g, 0,87 mmol) y después NaBH(OAc)₃ (0,3060 g, 1,44 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (6 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,3125 g (66 %) de 2-[4-[[5-(4-fluoro-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,82-0,87 (m, 2H), 1,25-1,37 (m, 2H), 1,48-1,69 (m, 10H), 1,88-2,08 (m, 3H), 2,56-2,82 (m, 4H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,53 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,96 (s, 2H), 4,01-4,04 (m, 1H), 5,56 (d, 1H, 10,8 Hz), 5,79 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,97-7,03 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,61-7,70 (m, 4H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,44 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

A una solución de 2-[4-[[5-(4-fluoro-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona (0,3125 g, 0,48 mmol) en etanol (5 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,12 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH)

para producir 0,1838 g (73 %) de *N'*-[5-(4-fluoro-fenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,85 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 1,25-1,34 (m, 7H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 4H), 2,54-2,82 (m, 8H), 3,35-3,47 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,06 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 5,53 (d, 2H, J = 10,5 Hz), 5,78 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 6,99-7,04 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,66-7,70 (m, 2H), 8,47 (d, 1H, J = 3,6 Hz).

A una solución de *N'*-[5-(4-fluoro-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (0,1838 g, 0,35 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió TFA (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂, y se neutralizó con NaOH 10 N. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces), y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15:1:1 de CH₂Cl₂MeOH-NH₄OH) y después mediante cromatografía radial sobre sílice (15:1:1 de CH₂Cl₂MeOH-NH₄OH) para dar el **COMPUESTO 20** (0,0421 g, 31%) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,25-1,43 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,13-2,15 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,99-4,04 (m, 2H), 7,04 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,50 (d, 1H, J = 4,2 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,70, 23,02, 26,37, 29,57, 30,17, 41,44, 49,02, 50,72, 61,70, 115,83 (d, 2C, J = 14,34 Hz), 122,49, 126,43 (d, 2C, J = 5,18 Hz), 130,26, 135,01, 137,74, 147,14 (2C), 149,64, 157,77, 160,34, 163,58. EN-EM *m/z* 394 (M⁺H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₈N₅F•1,3CH₂Cl₂: C, 70,20; H, 7,17; N, 17,80. Encontrado: C, 58,09; H, 6,23; N, 13,59.

Ejemplo 21

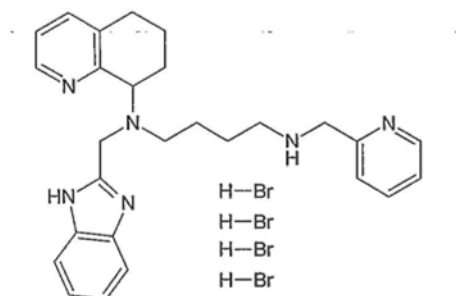


COMPUESTO 21: Preparación de *N'*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-N-bencil-1,4-butanodiamina (sal bromhidrato)

A una solución de *N'*-(1-(2-trimetilsilil)-etan-iloximetil)-bencimidazol-2-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-1,4-butanodiamina (70 mg, 0,15 mmol) en metanol (4 ml) se añadió benzaldehído (0,015 ml, 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se enfrió a 0 °C. Después, se añadió borohidruro sódico (38 mg, 1,0 mmol), y la reacción se agitó durante una hora, calentando gradualmente a temperatura ambiente. Después, la solución se concentró. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con hidróxido sódico 1 N (3 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de diclorometano:metanol) para proporcionar *N'*-(1-(2-trimetilsilil)-etan-iloximetil)-bencimidazol-2-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-N-bencil-1,4-butanodiamina (39 mg, 49 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,10 (s, 9H), 0,80 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,41 (m, 3H), 1,76-2,21 (m, 5H), 2,44 (m, 2H), 2,46-2,26 (m, 2H), 3,35 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,67 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,08 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 6,02 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 7,00 (m, 1H), 7,27 (m, 8H), 7,42 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

Este se recogió en ácido acético (1 ml), a lo cual se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (1 ml). Después, la mezcla se agitó, se precipitó y se aisló como para el procedimiento D para producir el **COMPUESTO 21** en forma de un sólido cristalino de color blanco (26 mg). RMN ¹H (D₂O). δ 1,52 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,00 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,03 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,47 (m, 1H), 4,49 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 7,36 (m, 5H), 7,60 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 4,9 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,41, 23,68, 25,45, 27,63, 46,86, 48,24, 51,34, 51,57, 60,63, 114,25, 125,93, 126,95, 129,66, 130,08, 130,17, 130,98, 139,30, 140,60, 148,10, 151,24, 151,77. EN-EM *m/z* 440 (M⁺H); Anal. Calc. para (C₂₈H₃₃N₅ × 3,1 HBr × 1,4 H₂O): C, 46,99; H, 5,48; N, 9,79; Br 34,61. Encontrado: C, 47,00; H, 5,44; N, 9,54; Br, 34,57.

Ejemplo 22

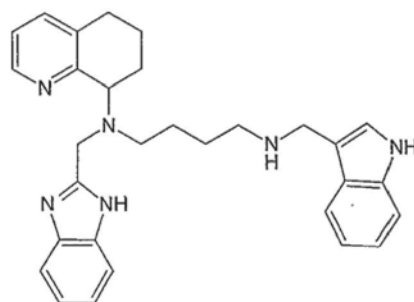


5 **COMPUESTO 22:** Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-piridin-2-ilmetil-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Usando el Procedimiento general B (aminación reductora en dos etapas): La reacción de *N*¹-(1-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (101 mg, 0,21 mmol) con piridin-2-carboxaldehído (30 µl, 0,32 mmol) en CH₃OH (4 ml) durante 6 horas y con NaBH₄ (35 mg, 0,92 mmol) durante 40 minutos, seguido de purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 84 mg (70 %) de un aceite incoloro. El aceite anterior (84 mg, 0,15 mmol) se disolvió en HCl 6 N (2 ml), se calentó a 50 °C durante 4,5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se trató con NaOH 10 N (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 10:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 41 mg (63 %) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (41 mg, 0,092 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 22** (72 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,50-1,66 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 2,35-2,39 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 4H), 4,36-4,56 (m, 5H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,72-7,88 (m, 5H), 8,22 (dt, 1H, J = 1,5, 7,8 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,43(2 carbonos), 23,77, 25,43, 27,65, 47,86, 48,23, 49,66, 51,64, 60,64, 114,26, 125,94, 126,42, 126,54, 126,95, 130,97, 139,33, 140,62, 143,16, 146,99, 148,09, 148,11, 151,23, 151,76. EN-EM *m/z* 441 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₂N₆•4,0HBr•3,7H₂O: C, 39,03; H, 5,26; N, 10,11; Br, 38,47. Encontrado: C, 39,04; H, 5,22; N, 10,04; Br, 38,52.

Ejemplo 23



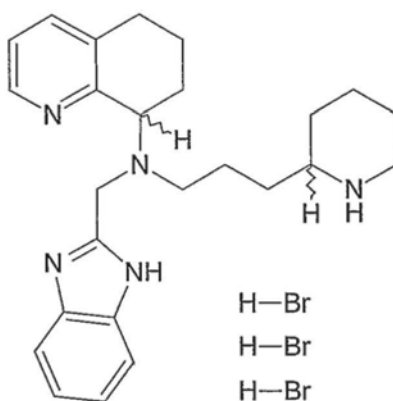
35 **COMPUESTO 23:** Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(*N*-indol-3-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (base libre).

A una solución de *N*¹-(1-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (73 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y agua (5 ml) y se trató con NaOH (10 M, ~2 ml) hasta que la fase acuosa fue básica (pH 14). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 15:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 37 mg de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina en forma de una espuma de color blanco.

Usando el Procedimiento general B (aminación reductora en dos etapas): Reacción de

N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (86 mg, 0,25 mmol) con indol-3-carboxaldehído (55 mg, 0,38 mmol) en CH_3OH (2,5 ml) durante una noche y con NaBH_4 (27 mg, 0,71 mmol) durante 30 minutos, seguido de purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 74 mg (60 %) del **COMPUESTO 23** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,38-1,52 (m, 4H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 3H), 2,67-2,89 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,96-4,10 (m, 3H), 7,03 (s a, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,58-7,60 (m, 3H), 8,17 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,79, 23,58, 26,53, 27,64, 29,64, 44,94, 49,34, 49,88, 50,59, 61,83, 111,66, 114,88, 118,99, 119,72, 121,96, 122,29, 122,51, 123,13, 127,42, 135,05, 136,74, 137,72, 147,10, 156,87, 157,83. EN-EM m/z 479 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6 \cdot 1,3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 71,77; H, 7,35; N, 16,74. Encontrado: C, 71,69; H, 7,14; N, 16,59.

Ejemplo 24



COMPUESTO 24: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(3-piperidin-2-il-propil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

Una mezcla de 3-(2-piridil)-1-propanol (0,75 ml, 5,83 mmol), PtO_2 (60 mg, 0,26 mmol) y HCl concentrado (0,48 ml, 5,86 mmol) en etanol (3,1 ml) se hidrogenó (0,34 MPa (50 psi)) en un agitador Parr a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de celite y la torta se lavó con metanol. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida y proporcionó 1,34 g de un sólido semiderretido de color blanco. El sólido (1,34 g) se disolvió en THF (30 ml) y agua (1 ml), se trató con N,N -diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,42 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,16 g, 9,89 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 1,38 g (97 % de 3-(2-piridil)-1-propanol) de *N-terc*-butoxicarbonil-3-piperidin-2-il-propion-1-ol en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,40-2,04 (m, 20H), 2,75 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,25 (s a, 1H).

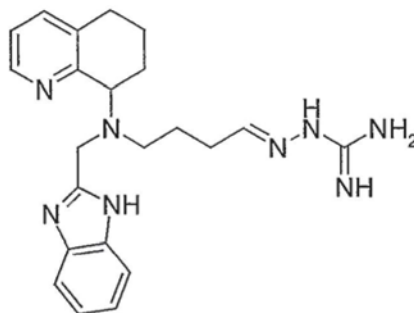
A una solución de *N-terc*-butoxicarbonil-3-piperidin-2-il-propion-1-ol (0,372 g, 1,53 mmol) en CH_2Cl_2 (7,5 ml), a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente tamices moleculares 3Å (0,814 g), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,278 g, 2,37 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (56 mg, 0,16 mmol). Después de 90 minutos, la mezcla se filtró a través de una columna corta de gel de sílice y la torta se lavó con acetato de etilo. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida para proporcionar 0,32 g (86 %) de *N-terc*-butoxicarbonil-3-piperidin-2-il-propionaldehído en forma de un aceite de color verde que se usó sin purificación adicional.

Usando el Procedimiento general B: La reacción de *N-terc*-butoxicarbonil-3-piperidin-2-il-propionaldehído (0,32 g, 1,33 mmol) y (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,307 g, 1,10 mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,448 g, 2,11 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 16 horas, seguido de purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 0,285 g de una espuma de color amarillo. La espuma (0,285 g) se disolvió en THF (10 ml), se trató con HCl 3 N (10 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. El pH de la solución se ajustó a ~14 usando NaOH 10 N (~4 ml). La solución se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 0,176 g (40 %) de la base libre del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (69 mg, 0,17 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 24** (79 mg, 67%) en forma de un sólido de color blanco. Los análisis de RMN y HPLC indicaron una mezcla ~1:1 de diastereómeros. RMN ^1H (D_2O) δ 1,18-1,53 (m, 7H), 1,78-1,84 (m, 4H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H),

2,81-3,00 (m, 5H), 3,28-3,32 (m, 1H), 4,35-4,56 (m, 3H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,79-7,89 (m, 3H), 8,34 (d a, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,63 (d a, 1H, $J = 5,4$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,42(2 carbonos), 21,82, 22,22, 24,03, 27,64, 28,23, 31,02 y 31,11, 45,11, 48,13 y 48,24, 51,76 y 51,88, 56,76 y 56,83, 60,59 y 60,71, 114,25, 125,94, 126,97, 130,99, 139,31, 140,65, 148,11, 151,26, 151,75. EN-EM m/z 404 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 3,2\text{H}_2\text{O}$: C, 42,66; H, 6,07; N, 9,95; Br, 34,05. Encontrado: C, 42,47; H, 5,82; N, 9,78; Br, 34,43.

Ejemplo 25

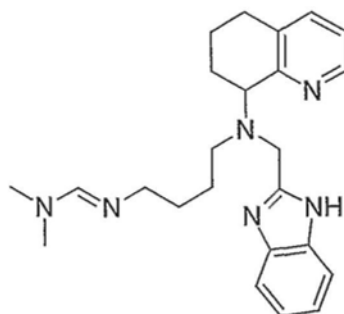


COMPUESTO 25: Preparación de 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butiraldehído aminoguanidina hidrazona (sal bromhidrato)

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butiraldehído (véase **COMPUESTO 32** para su preparación) (0,2182 g, 0,63 mmol) y clorhidrato de aminoguanadina (69 mg, 0,63 mmol) en MeOH seco (4 ml) se añadió AcOH (75 μl , 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 20:1:1 después 10:1:1) proporcionó la aminoguanidina hidrazona deseada (69 mg, 30 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (69 mg, 0,17 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 25** (93 mg, 76 %) en forma de un sólido de color beis. RMN ^1H (D_2O) δ 1,54-1,77 (m, 2H), 1,78-1,94 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 1H), 2,12-2,31 (m, 3H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 2H), 4,35 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,50 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,51-4,59 (m, 1H), 7,32 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H, $J = 7,8, 5,7$ Hz), 8,36 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,40, 23,75, 27,69, 29,09, 48,45, 50,79, 60,42, 114,20, 125,88, 126,99, 130,98, 139,35, 140,72, 148,06, 151,35, 151,79, 152,94. EN-EM m/z 405 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_8 \cdot 3,1\text{HBM} \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 39,91; H, 5,38; N, 15,78; Br, 34,88. Encontrado: C, 39,89; H, 5,29; N, 15,84; Br, 34,94.

Ejemplo 26



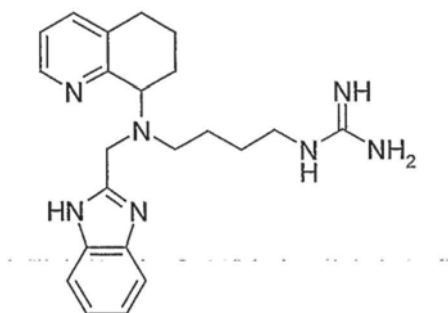
COMPUESTO 26: Preparación de 1-N'-[4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-aminobutano-N,N-dimetilformamidina (sal bromhidrato)

Usando el procedimiento de L. Cai (Y. Han y L. Cai Tetrahedron Lett. 1997, 38(31), 5423-5426) una solución de cloruro de 2-piridinosulfonilo (56 mg, 0,32 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (73 mg, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la DMF se retiró al vacío, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato

sódico, seguido de agua destilada. Después, la fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar dos productos: 1-*N'*-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-aminobutano-*N,N*-dimetilformamidina (51 mg, 59%), y *N'*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina-*N*-(2-piridinil)-sulfonamida (31 mg, 29 %). Los datos espectrales para la formamidina son como se indica a continuación: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38-1,44 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,66-3,01 (m, 4H), 3,01 (s, 6H), 3,16 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 4,05 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,53 (m, 1H). La sulfonamida mostró un ensanchamiento excesivo de resonancias en el espectro de RMN ¹H (en CDCl₃), por lo que no se caracterizó por completo en esta etapa, y en su lugar se recogió directamente para la reacción de precipitación salina.

Se recogió 1-*N'*-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-aminobutano-*N,N*-dimetilformamidina (49 mg, 0,120 mmol) en ácido acético (1 ml), a lo cual se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (1 ml). Después, la mezcla se agitó, se precipitó y se aisló como para el procedimiento D para producir el **COMPUESTO 26** en forma de un sólido cristalino de color blanco (52 mg). RMN ¹H (D₂O). δ 1,39 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,25 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 4,46 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 4,51 (m, 1H), 4,52 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, *J* = 7,8, 5,8 Hz), 8,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,63 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 22,89, 23,27, 27,81, 30,10, 38,38, 45,57, 49,52, 51,21, 54,51, 63,61, 116,70, 128,35, 129,43, 133,35, 141,73, 143,03, 150,53, 153,75, 154,54, 158,63. EN-EM *m/z* 405 (M+H); Anal. Calc. para (C₂₄H₃₂N₆ x 3,3 HBr x 1,8 H₂O): C, 40,95; H, 5,57; N, 11,94; Br 37,46. Encontrado: C, 40,77; H, 5,59; N, 11,78; Br, 37,72.

Ejemplo 27



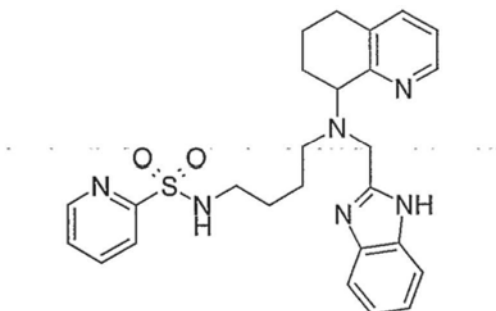
COMPUESTO 27: Preparación de *N*-[4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-guanidina (sal bromhidrato)

Una solución de *N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*N*¹-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-butano-1,4-diamina (170 mg, 0,35 mmol), clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamida (51 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (61 µl, 0,35 mmol) en THF (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió éter (1 x 10 ml y 3 x 5 ml) y se decantó. El jarabe resultante se secó al vacío para proporcionar una espuma de color blanco (150 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Una solución de la guanidina anterior (150 mg) en HCl 6 N (5 ml) se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H₂O (5 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ (s) y se saturó con NaCl (s). La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 20:2:1) proporcionó la guanidina deseada en forma de una espuma de color amarillo claro (63 mg, 46 % en 2 etapas).

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior en la sal bromhidrato proporcionó el **COMPUESTO 27** en forma de un sólido de color beis claro. RMN ¹H (D₂O) δ 1,40 (s a, 4H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,99-3,03 (m, 4H), 4,44 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 4,51-4,63 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6,0 Hz), 8,35 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,64 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,45, 25,52, 26,10, 27,66, 41,01, 48,97, 51,89, 61,17, 114,27, 125,92, 126,92, 131,04, 139,29, 140,50, 148,04, 151,41, 152,03, 156,91. EN-EM *m/z* 392,3 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₁N₇•3,1HBM.2H₂O•0,3C₄H₁₀O: C, 40,61; H, 5,51; N, 14,29; Br, 36,10. Encontrado: C, 40,92; H, 5,31; N, 14,28; Br, 35,70.

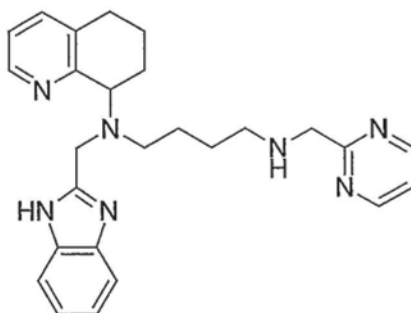
Ejemplo 28



5 **COMPUESTO 28:** Preparación de *N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamin-N-(2-piridinil)-sulfonamida (sal bromhidrato)*

Se recogió *N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina-N-(2-piridinil)-sulfonamida* (de la reacción anterior, 31 mg, 0,063 mmol) en ácido acético (1 ml), a lo cual se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (1 ml). Después, la mezcla se agitó, se precipitó y se aisló como para el procedimiento D para producir el **COMPUESTO 28** en forma de un sólido cristalino de color blanco (52 mg). RMN ¹H (D₂O) δ 1,30 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,83 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,00 (m, 2H), 4,31 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,49 (m, 1H), 4,51 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,57 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 8,00 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 5,4 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,43, 20,81, 24,95, 26,54, 27,64, 42,44, 48,80, 51,47, 60,94, 114,26, 122,86, 125,92, 126,91, 128,36, 130,97, 139,30, 140,08, 140,48, 140,06, 150,22, 151,40, 152,00. EN-EM *m/z* 491 (M+H); Anal. Calc. para (C₂₆H₃₀N₆O₂S x 3,1 HBr x 1,7 H₂O x 0,9 HOAc): C, 40,42; H, 4,89; N, 10,17; Br 29,98. Encontrado: C, 40,31; H, 4,98; N, 10,13; Br, 30,22.

Ejemplo 29



25 **COMPUESTO 29:** Preparación de *N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)*.

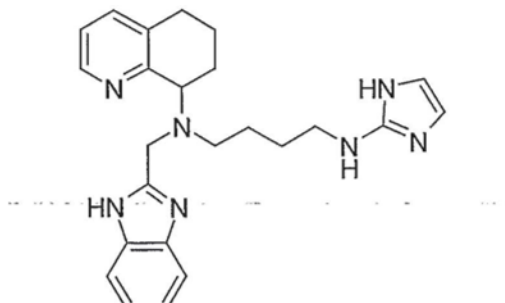
Se preparó pirimidin-2-carbaldehído como se ha descrito para el **COMPUESTO 68** usando éster metílico del ácido pirimidin-2-carboxílico (255 mg, 1,85 mmol), THF (18 ml), y LiAlH₄ (1,0 M/THF, 0,55 ml, 0,55 mmol). Se determinó mediante RMN ¹H que el material en bruto (332 mg) era una mezcla de pirimidin-2-carbaldehído, éster metílico del ácido pirimidin-2-carboxílico, y THF (1,0:12,6:6,0 respectivamente) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Usando el Procedimiento general **B**: A una solución de del aldehído en bruto anterior (332 mg) y *N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina* (49 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (89 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El material en bruto se disolvió en HBr saturado/AcOH (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución se hizo básica con NaOH 10 N (ac) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:5:1 de CH₂Cl₂/Me- OH/NH₄OH) proporcionó un aceite de color amarillo (44 mg).

Usando el Procedimiento general **D**: La conversión del aceite anterior (44 mg, 0,10 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 29** (68 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (D₂O) δ 1,64-1,93 (m, 5H), 2,07 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,41-4,61 (m, 5H), 7,53 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,87 (m, 3H), 8,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,80 (d, 2H, J = 5,1 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,44, 23,80, 25,46, 27,66, 47,61, 48,30, 51,00, 51,68, 60,67, 114,27, 121,65, 125,94, 126,94, 130,95, 139,35, 140,62, 148,12, 151,24, 151,78, 158,37, 160,71.

EN-EM m/z 442 (M+H). Anal. Calc. para $C_{26}H_{31}N_7 \cdot 4,0HBr \cdot 3,2H_2O$: C, 37,95; H, 5,07; N, 11,92; Br, 38,84. Encontrado: C, 38,20; H, 5,04; N, 11,77; Br, 38,61.

Ejemplo 30

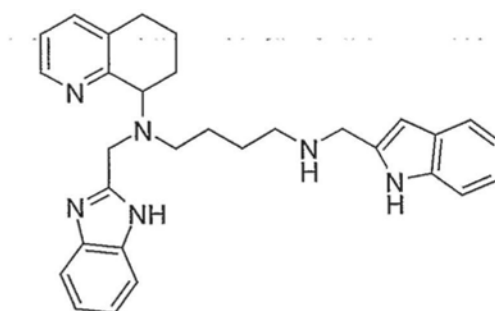


COMPUESTO 30: Preparación de *N*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(5,6,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina.

A una solución parcialmente disuelta de sulfato de 2-aminoimidazol (200 mg, 1,51 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH (s) (65 mg, 1,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se filtró a través de Celite. La torta se lavó con CH_2Cl_2 /MeOH (10:1) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un jarabe de color pardo (115 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Una solución de la amina anterior (39 mg, 0,47 mmol) y 4-[[1-(*terc*-butiloxycarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]butiraldehído (véase el **COMPUESTO 32** para su preparación) (100 mg, 0,22 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 3 días. Se añadió $NaBH_4$ (17 mg, 0,44 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de Celite y la torta se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado combinado se concentró a presión reducida. La purificación de la espuma en bruto de color naranja mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 50:2:1), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, EtOAc/MeOH/ NH_4OH , 100:3:1) proporcionó el **COMPUESTO 30** (32 mg, 35 %) en forma de una espuma de color púrpura claro. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,32-1,75 (m, 5H), 1,83-1,95 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,51-2,91 (m, 4H), 3,05-3,09 (m, 2H), 3,98-4,11 (m, 3H), 4,31 (s a, 1H), 6,61 (s, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,56 (s a, 2H), 8,52 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 21,12, 23,92, 25,24, 27,29, 29,14, 43,55, 49,17, 50,22, 62,13, 114,93, 117,27, 121,89, 122,34, 134,91, 137,65, 146,48, 150,88, 156,09, 157,26. EN-EM m/z 416,3 (M+H). Anal. Calc. para $C_{24}H_{29}N_5O \cdot 0,9H_2O \cdot 0,3C_4H_8O_2$: C, 66,06; H, 7,30; N, 21,40. Encontrado: C, 66,12; H, 7,32; N, 21,34.

Ejemplo 31

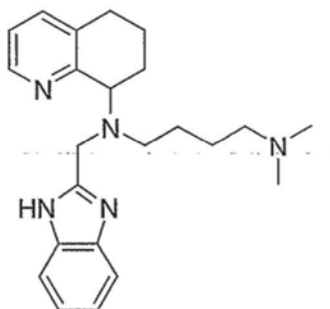


COMPUESTO 31: Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(1H-indol-2-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butano-1,4-diamina.

Una solución de indol-2-carboxaldehído (preparada como se ha descrito para el **COMPUESTO 65**) (31 mg, 0,21 mmol) y *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (véase **COMPUESTO 17**) (51 mg, 0,15 mmol) en MeOH (1,8 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. Se añadió $NaBH_4$ (14 mg, 0,37 mmol), y la reacción se agitó durante 15 minutos más antes de evaporar el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La solución orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo de color amarillo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 19:1:0,1), dando el **COMPUESTO 31** en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 0,077 mmol, 53 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,35-1,49 (m, 4H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,45 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,76-2,90 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,93-4,10 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,02-7,16 (m, 3H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,55-7,62 (m, 2H),

8,56 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 9,01 (s a, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,6, 23,8, 26,2, 27,5, 29,6, 47,2, 48,9, 49,8, 50,8, 62,3, 100,6, 111,2, 119,8, 120,4, 121,7, 122,0, 122,6, 128,8, 135,1, 136,5, 137,8, 147,1, 156,9, 157,8. EN-EM m/z 479 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6 \cdot 0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 70,15; H, 6,96; N, 15,68. Encontrado: C, 70,16; H, 6,97; N, 15,73.

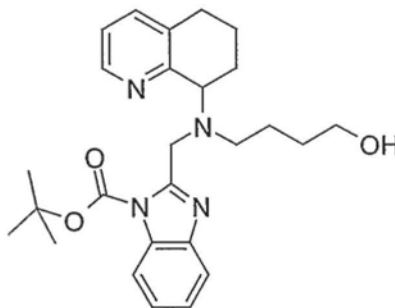
5

Ejemplo 32

10 **COMPUESTO 32:** (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(N,N-dimetil-4-amino-but-1-il)-amina (sal bromhidrato)

Preparación de [1-(*terc*-butiloxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(4-hidroxibut-1-il)-amina:

15



20 A una suspensión agitada de NaH (95 %, 0,81 g, 33,8 mmol) en THF (68 ml) a temperatura ambiente se añadió 1,4-butanodiol (3,0 ml, 33,9 mmol). Después de 1,5 horas, se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (5,14 g, 34,1 mmol). Después de agitar durante 2,5 horas más, la reacción se diluyó con éter dietílico (250 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 75 ml) y salmuera (1 x 75 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con éter (1 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un líquido incoloro (6,40 g, 92 %).

25 A una solución agitada de cloruro de oxalilo (6,0 ml, 68,8 mmol) en CH_2Cl_2 (450 ml) a -78°C se añadió DMSO (6,5 ml, 91,6 mmol). Después de 2 horas, el alcohol anterior (6,40 g, 31,3 mmol) se añadió en forma de una solución en CH_2Cl_2 (90 ml). Se añadió trietilamina (32 ml, 230 mmol) después de 20 minutos, seguido de la retirada del baño de hielo. Después de 1 hora, la reacción se lavó con agua (1 x 200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N (1 x 200 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6,36 g de un líquido de color amarillo (cuantitativo).

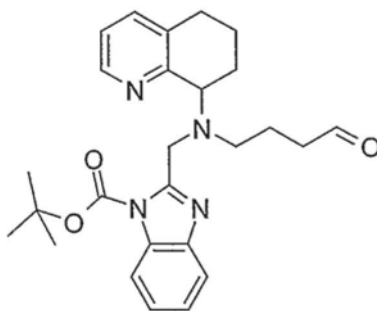
35 Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de del aldehído anterior (3,085 g, 15,2 mmol) y (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (3,67 g, 13,2 mmol) en CH_2Cl_2 (90 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,33 g, 29,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La espuma de color amarillo obtenida (8,06 g) se disolvió en THF (20 ml) y se trató con HCl 3 N (80 ml). Después de 2 horas, la reacción se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (4 x 150 ml) y CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color naranja (4,44 g, 72 %).

40

45 A una solución agitada del alcohol protegido anterior (5,01 g, 10,8 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (~5 ml, -175 mmol). Después de 75 minutos, se añadió 1 ml más de HF-piridina. Después de 20 minutos más, el pH de la solución se elevó a pH 13 con NaOH 1 N, seguido de NaOH 10 N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 40 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite en bruto (4,22 g). La purificación de este aceite por cromatografía en columna (DE 4 cm, 100 g de sílice, 30:1 de CH_2Cl_2 : CH_3OH) proporcionó el alcohol desprotegido en forma de una espuma de color amarillo (2,92 g, 77 %).

A una solución agitada del alcohol desprotegido anterior (2,92 g, 8,33 mmol) y diisopropiletilamina (15 gotas) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió di-carbonato de di-*terc*-butilo (1,96 g, 8,98 mmol). Después de agitar durante 17 horas (tiempo durante el cual la reacción se calentó a temperatura ambiente), la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el material N-protegido en forma de una espuma en bruto de color amarillo (3,79 g, cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48-1,71 (m, 14H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,71-2,94 (m, 3H), 2,53-2,59 (m, 2H), 4,32 (dd, 1H, J = 9,7, 6,5 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 7,7, 4,6 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 3,7 Hz).

Preparación de 4-[[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]butiraldehído:



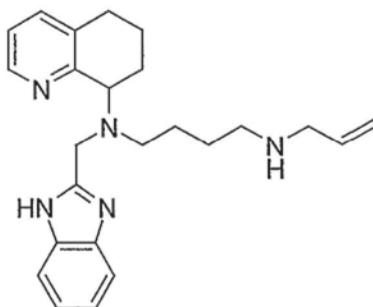
A una solución agitada de cloruro de oxalilo (4,5 ml, 9,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a -78 °C se añadió DMSO (0,86 ml, 12,1 mmol). Después de 30 minutos, se añadió [1-(*terc*-butiloxicarbonil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(4-hidroxi-but-1-il)-amina (3,66 g, 8,13 mmol) en forma de una solución en CH₂Cl₂ (7,5 ml). Después de 20 minutos más, se añadió trietilamina (70 ml, 71,7 mmol) y el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó durante 75 minutos más y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de Celite para dar un aceite en bruto de color amarillo (3,88 g). La purificación de este aceite mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente = 35:1:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) proporcionó el aldehído puro deseado (1,25 g, 39 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,52-1,72 (m, 13H), 1,74-1,88 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,36 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,53-2,74 (m, 2H), 2,79-2,88 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 9,7, 6,3 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 7,6, 4,7 Hz), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 9,56 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de 4-[[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]butiraldehído (119 mg, 0,265 mmol) y dimetilamina (2,0 M en THF, 0,145 ml, 0,290 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (84 mg, 0,396 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas. La purificación del aceite en bruto de color naranja (116 mg) por cromatografía radial sobre gel de sílice (75:1:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) proporcionó el intermedio N-protegido deseado (69 mg, 55 %).

Usando el Procedimiento general D para desprotección simultánea y precipitado salino de HBr: La conversión del material N-protegido anterior (69 mg) en la sal bromhidrato proporcionó un sólido de color blanco (80 mg). Este sólido se diluyó con NaOH 10 N (3 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 3 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del aceite de color amarillo (40 mg) obtenida por cromatografía radial sobre gel de sílice (60:1:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) proporcionó la base libre pura en forma de un aceite incoloro (19 mg, 35 %).

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre anterior (19 mg) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 32** en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 71 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,46-1,64 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,95-2,09 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 7H) conteniendo 2,81 (s, 6H), 2,96-3,03 (m, 4H), 4,39 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 4,48-4,58 (m, 2H) conteniendo 4,53 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 7,61 (dd, 2H, J = 6,2, 3,1 Hz), 7,81 (dd, 2H, J = 6,2, 3,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 6,7, 6,9 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 5,4 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,43 (2 carbonos), 22,27, 25,33, 27,63, 43,02 (2 carbonos), 48,23, 51,66, 57,62, 60,70, 114,25 (2 carbonos), 125,93, 126,93 (2 carbonos), 131,01, 139,31, 140,60, 148,10, 151,24, 151,76. EN-EM *m/z* 378 (M+H). Anal Calc. para C₂₃H₃₁N₅ 3.HBr 3,1H₂O: C, 40,86; H, 5,99; N, 10,36; Br, 35,45. Encontrado: C, 40,74; H, 5,91; N, 10,22; Br, 35,71.

Ejemplo 33

5 **COMPUESTO 33:** (1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-(N-alil-4-amino-but-1-il)-amina

Se añadió gota a gota 4-bromo-butan-1-ol (1,30 ml, 11,8 mmol) a alilamina a reflujo (2,05 g, 35,9 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 23 horas. La solución de color naranja se diluyó con NaOH 10 N (15 ml) y éter dietílico (30 ml). La fase acuosa se extrajo posteriormente con éter (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (841 mg, 55 %).

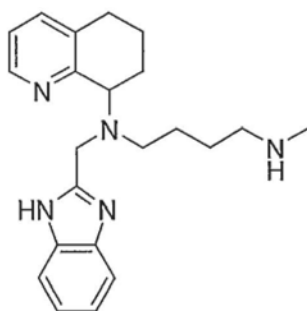
A una solución agitada de la amina secundaria anterior (841 mg, 6,51 mmol) en THF a 0 °C se añadió di-carbonato de di- *terc*-butilo (1,449 g, 6,64 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo (1,645 g) se purificó por cromatografía en columna (DE 4 cm, 35 g de sílice, EtOAc) para proporcionar el alcohol N-protegido (1,246 g, 84 %).

A una suspensión del alcohol N-protegido anterior (236 mg, 1,03 mmol), NMO (187 mg, 1,59 mmol) y tamices moleculares 3Å (537 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió TPAP (37 mg, 0,106 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo (197 mg) se purificó por cromatografía en columna (12 g de sílice, 10:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar el aldehído N-protegido (112 mg, 48 %).

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada del aldehído N-protegido anterior (112 mg, 0,49 mmol) y [1-(*terc*-butiloxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amina (187 mg, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (208 mg, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas. La purificación del aceite en bruto de color amarillo (286 mg) por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, 50:1:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) proporcionó la amina terciaria N-protegida (172 mg, 59 %).

Usando el Procedimiento general D: La amina terciaria N-protegida anterior (172 mg, 0,308 mmol) se convirtió en el **COMPUESTO 33** en forma de un sólido de color blanco (145 mg, 70 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,53 (s, 4H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,88-2,95 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,56 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 4,47-4,56 (m, 2H) conteniendo 4,53 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 5,39 (s, 1H), 5,44 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,74-5,89 (m, 1H), 7,60 (dd, 2H, J = 6,1, 3,0 Hz), 7,80 (dd, 2H, J = 6,4, 3,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,9, 5,8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,3 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 19,81 (2 carbonos), 20,42, 23,79, 25,47, 27,28, 27,63, 46,75, 48,23, 49,80, 51,65, 50,65, 114,25 (2 carbonos), 124,01, 125,93, 126,94 (2 carbonos), 127,70, 130,98, 139,31, 140,61, 148,10, 151,26, 151,78. EN-EM *m/z* 390 (M+H). Anal Cal. para C₂₁H₂₅N₅O 3,2HBr 1,9H₂O: C, 38,41; H, 4,91; N, 10,67; Br, 38,94. Encontrado: C, 38,53; H, 5,02; N, 10,42; Br, 38,79.

Ejemplo 34

**COMPUESTO 34:** (1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-(N-metil-4-aminobut-1-il)-amina

A una solución agitada de clorhidrato del ácido 4-(metilamino)-butírico (303 mg, 1,97 mmol) y dioxano (2 ml) en NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) se añadió di-carbonato de di-*terc*-butilo (523 mg, 2,40 mmol) y la mezcla se agitó a

0 °C durante 20 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La fase acuosa se trató con ácido cítrico acuoso al 5 % p/v hasta que se obtuvo un pH de 4. Después, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (4 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro (300 mg, 70 %).

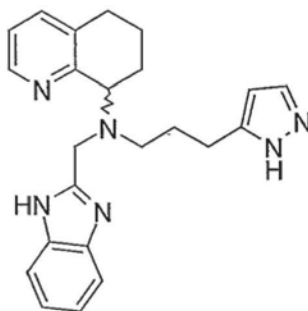
A una solución agitada del ácido N-prottegido anterior (143 mg, 0,659 mmol) en THF (5 ml) se añadió BH₃·THF (1,0 M en THF, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 64 horas. Se añadió CH₃OH seco (5 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida. El aceite en bruto de color amarillo (148 mg) se purificó por cromatografía en columna (DE 2 cm, 20 g de sílice, 1:1 de EtOAc:hexanos) para proporcionar el alcohol N-prottegido (71 mg, 53 %).

A una suspensión del alcohol N-prottegido anterior (71 mg, 0,35 mmol), NMO (65 mg, 0,56 mmol) y tamices moleculares 3Å (186 mg) en CH₂Cl₂ (2,55 ml) se añadió TPAP (13 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (46 mg, 65 %).

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada del aldehído N-prottegido anterior (46 mg, 0,229 mmol) y [1-(*terc*-butiloxicarbonil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (89 mg, 0,229 mmol) en CH₂Cl₂ (2,55 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 horas. La purificación del aceite en bruto de color amarillo (126 mg) por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, 50:1:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) proporcionó la amina terciaria N-prottegida (80 mg, 62 %).

Usando el Procedimiento general D: La amina terciaria N-prottegida anterior (76 mg, 0,135 mmol) se convirtió en el **COMPUESTO 34** en forma de un sólido de color blanco (71 mg, 75 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,54 (s, 4H), 1,74-1,90 (m, 1H), 1,95-2,09 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 4H) conteniendo 2,61 (s, 3H), 2,77-2,94 (m, 3H), 2,97-3,04 (m, 2H), 4,39 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,47-4,60 (m, 2H) conteniendo 4,53 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 6,1, 3,0 Hz), 7,80 (dd, 2H, J = 6,1, 3,0 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,9, 6,2 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,0 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,42 (2 carbonos), 23,69, 25,40, 27,64, 33,05, 48,23, 49,00, 51,68, 60,66, 114,25 (2 carbonos), 125,93, 126,93 (2 carbonos), 130,97, 139,31, 140,61, 148,10, 151,25, 151,77. EN-EM *m/z* 364 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₅N₅O 3,2HBr·1,9H₂O: C, 38,41; H, 4,91; N, 10,67; Br, 38,94. Encontrado: C, 38,53; H, 5,02; N, 10,42; Br, 38,79.

Ejemplo 35



COMPUESTO 35: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[3-(2H-pirazol-3-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

Preparación de bromuro de (cianometil)trifenilfosfonio:

A una solución de PPh₃ (1,57 g, 5,99 mmol) en Et₂O (30 ml) se añadió BrCH₂CN (0,42 ml, 6,0 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 17 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se filtró mediante succión desde una pequeña porción de Et₂O enfriado con hielo, y se lavó con una pequeña cantidad de Et₂O frío, dando la sal fosfonio en forma de un polvo de color blanco (1,05 g, 2,74 mmol, 46 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,39 (d, 2H, J = 15,3 Hz), 7,69-7,76 (m, 6H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,96-8,03 (m, 6H).

Preparación de 3-(2H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo:

A una suspensión de la sal fosfonio (900 mg, 2,35 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 99 mg, 2,5 mmol) en una porción. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió pirazol-3-carboxaldehído (211 mg, 2,20 mmol) en forma de un sólido, en una porción. La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3) y la solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/hexano, 1:1) dio el alqueno (sólido de color blanco) en forma de una mezcla aproximadamente 1,5:1 de los

isómeros *E:Z* (232 mg, 1,95 mmol, 89 %).

Datos para el isómero *E*: RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,92 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz).

5 Datos para el isómero *Z*: RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,46 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz).

Preparación de 3-(2H-pirazol-3-il)-propilamina:

10 El nitrilo α,β -insaturado (mezcla de isómeros, 250 mg, 2,10 mmol) se hidrogenó (0,31 MPa (45 psi)) sobre níquel Raney en MeOH saturado con NH_3 (15 ml) durante 15,5 horas. La mezcla se filtró mediante succión a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, dando un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 5,6:1:0,07) dio la amina primaria saturada

15 2,76 (c aparente, 4H, $J = 6,8$ Hz), 4,46 (s a, 3H), 6,07 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz).

Preparación de [3-(2H-pirazol-3-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina:

20 Una solución de la amina primaria (190 mg, 1,52 mmol) y 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (270 mg, 1,83 mmol) en MeOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió NaBH_4 (75 mg, 2,0 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos más, después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 19:1:0,1, después MeOH) dio la amina secundaria en forma de un aceite de color amarillo

25 (100 mg, 0,39 mmol, 26 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,67-1,87 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 3H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,67-2,89 (m, 6H), 3,84 (dd, 1H, $J = 7,7$, 5,3 Hz), 6,03 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,09 (dd, 1H, $J = 7,7$, 4,7 Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,42 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz).

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[3-(2H-pirazol-3-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico:

30 Una solución de la amina (100 mg, 0,39 mmol), 2-clorometilbencimidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (107 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,10 ml, 0,57 mmol) y KI (aprox. 10 mg) en CH_3CN (2,5 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18,5 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Tres intentos de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, la primera eluida con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 19:1:0,1, la segunda eluida con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 49:1:0,25, aumentado gradualmente a 19:1:0,1, y la tercera eluida con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 49:1:0,25, dieron la amina terciaria en forma de una espuma de color naranja (70,6 mg, 0,15 mmol, 37 %¹). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,64 (s, 9H),

40 1,64-1,80 (m, 2H), 1,90-2,12 (m, 3H), 2,19-2,33 (m, 1H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,60-2,86 (m, 4H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,23-3,37 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H, $J = 10,4$, 6,8 Hz), 4,19 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,53 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 6,00 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 7,5$, 4,8 Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,14-7,29 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J = 7,9$, 1,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 7,9$, 1,5 Hz), 8,35 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz).

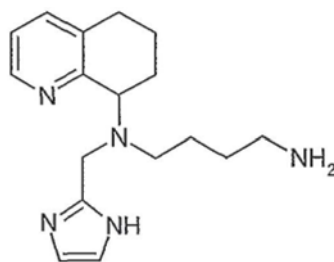
Preparación del COMPUESTO 35:

A una solución de la amina terciaria (30,8 mg, 0,063 mmol) en HOAc glacial (1,0 ml) se añadió una solución saturada de HBr en HOAc (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con Et_2O (5 ml). El disolvente se retiró por decantación y el precipitado se lavó con Et_2O (1 ml x 5) y se secó a 90 °C a presión reducida, dando el **COMPUESTO 35** en forma de sólido de color amarillo (35,5 mg, 0,049 mmol, 78 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,68-2,00 (m, 4H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,27-2,49 (m, 2H), 2,66 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 2H), 4,32 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,47 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,49 (dd, 1H, $J = 10,7$, 5,9 Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,71-7,79 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H, $J = 8,1$, 5,4 Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,4, 20,5, 22,8, 27,1, 27,6, 48,1, 50,9, 60,5, 106,2, 114,2, 125,9, 127,0, 130,9, 134,4, 139,3, 140,7, 148,1, 149,0, 151,1, 151,5. EN-EM m/z 387 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 3\text{HBr} \cdot 1,9\text{H}_2\text{O} \cdot 0,9\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40,85; H, 5,10; N, 11,53; Br, 36,16. Encontrado: C, 41,02; H, 5,05; N, 11,56; Br, 35,98.

50

55

Ejemplo 36

5 **COMPUESTO 36:** *N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)*Preparación de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona:

10 Se agitaron 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (617 mg, 2,84 mmol), 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (463 mg, 3,13 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (1,81 g, 8,53 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se inactivó con NaOH 1 N (20 ml) y la mezcla se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₃OH/CH₂Cl₂ (5:95) proporcionó el producto puro en forma de un aceite de color amarillo (506 mg, 51 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,59-1,83 (m, 6H), 1,98-2,00 (m, 1H), 2,14-2,16 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 4H), 3,70-3,76 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H, J = 6,0, 3,0 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,82-7,84 (m, 2H), 8,36 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

Preparación de N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

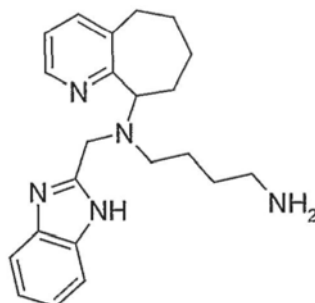
20 La amina anterior (215 mg, 0,62 mmol), 2-imidazolcarboxaldehído (118 mg, 1,23 mmol), y cianoborohidruro sódico (114 mg, 1,85 mmol) se agitaron en metanol (5 ml) durante una noche. Después, la mezcla de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml) y se extrajo con NaHCO₃ saturado (3 x 10 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, usando NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; 1:1:100 → 1:3:100) proporcionó el producto parcialmente limpio en forma de una espuma de color amarillo (179 mg, 67 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,36-1,41 (m, 3H), 1,55-1,63 (m, 3H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,52-2,76 (m, 4H), 3,46-3,79 (m, 2H), 3,83 (c, 2H, J = 18 Hz), 4,18 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 2H), 8,48 (d, 3,0 Hz).

30 A una solución de la amina anterior (179 mg, 0,42 mmol) en etanol (4 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,12 ml, 2,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, usando NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; 1:5:100 → 1:10:100) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (66,1 mg, 53 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,31-1,38 (m, 4H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,11-2,15 (m, 1H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 3,78 (c, 2H, J = 15,3 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 9,3, 6,3 Hz), 6,93 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H, J = 7,7, 4,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 3,9 Hz).

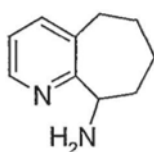
40 Preparación de N'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (66 mg, 0,22 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió a ácido acético saturado con ácido bromhídrico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió éter dietílico hasta que se obtuvo la precipitación del **COMPUESTO 36** en forma de un aceite de color naranja (22 mg, 33 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,47-1,50 (m, 4H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 1H), 2,25-2,29 (m, 1H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,84-2,86 (m, 2H), 2,97-3,00 (m, 2H), 4,19 (c, 2H, J = 19,8 Hz), 4,33-4,38 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,83 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 6,0 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,19, 20,41, 25,02, 25,29, 27,57, 39,53, 47,09, 49,29, 51,20, 60,10, 119,54, 125,82, 139,22, 140,45, 145,32, 147,96, 151,46. EN-EM *m/z* 300 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₁₇H₂₅N₅•3,6HBr•1,4H₂O•0,4C₂H₄•O₂: C, 33,41; H, 5,12; N, 10,84; Br, 44,76. Encontrado: C, 33,41; H, 5,12; N, 10,84; Br, 44,76.

Ejemplo 37



COMPUESTO 37: Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-butano-1,4-diamina.



Preparación de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilamina.

A una solución agitada de 2,3-cicloheptenopiridina (42,94 g, 0,292 mol) en ácido acético glacial (160 ml) a temperatura ambiente se añadió H₂O₂ al 30 % (30 ml) y la solución resultante se calentó a 70 °C. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de H₂O₂ (30 ml), y la solución se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en atmósfera reducida. El residuo se disolvió en CHCl₃ (200 ml) y se trató con Na₂CO₃ sólido (100 g). Después de 1 hora, el sobrenadante se retiró por decantación y el residuo se lavó con CHCl₃ caliente (3 x 200 ml). Los sobrenadantes combinados se filtraron y se concentraron para proporcionar 60 g de 1-óxido de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,63-1,73 (m, 4H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 6,94-7,05 (m, 2H), 8,17 (d, 1H, J = 6,1 Hz).

El N-óxido se disolvió en anhídrido acético (222 ml) y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La destilación (Kugelrohr, pe 110-140 °C a 0,13 kPa (1 Torr)) del aceite resultante proporcionó 53,26 g de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il éster del ácido acético.

A una solución de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il éster del ácido acético (53,26 g, 0,259 mol) en metanol (350 ml) se añadió K₂CO₃ (72,98 g, mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua (350 ml) y se extrajo con CHCl₃ (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar 41,70 g de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol.

A una solución agitada de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ol (41,70 g, 0,255 mol) en CH₂Cl₂ (300 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (72 ml, 0,517 mol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (30 ml, 0,388 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para dar 50,87 g de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il éster del ácido metanosulfónico.

Este éster se disolvió en DMF (420 ml), se trató con azida sódica (33,40 g, 0,514 mol), y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La suspensión resultante se vertió en salmuera (500 ml) y se extrajo con éter (4 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El material en bruto se filtró (eluyente CH₂Cl₂) a través de un lecho corto de gel de sílice para proporcionar 23,18 g (42 % de 2,3-cicloheptenopiridina) de 9-azido-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina en forma de un aceite de color rojo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,53-1,66 (m, 1H), 1,73-2,14 (m, 5H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 4,93 (dd, 1H, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 7,9, 4,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,39 (dd, 1H, J = 4,8, 1,9 Hz).

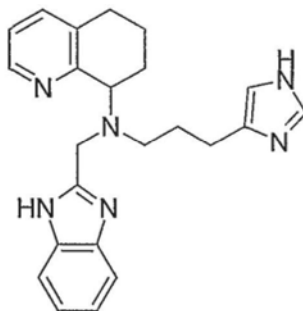
A una solución de la azida (23,18 g, 0,123 mol) en metanol (150 ml) se añadió paladio, al 10 % en peso sobre carbono activado (1,95 g) y la mezcla resultante se hidrogenó a 0,28 MPa (40 psi) en un agitador Parr. La mezcla se filtró al vacío a través de celite y la torta se lavó con metanol. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida y el aceite obtenido se destiló (Kugelrohr, pe 105-140 °C a 0,03 kPa (0,2 Torr)) para proporcionar 17,56 g (88 %) de 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilamina en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,23-1,37 (m, 1H), 1,43-1,57 (m, 1H), 1,78-2,10 (m, 6H) incluyendo 2,04 (s, 2H), 2,71-2,85 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H, J = 10,0, 1,5), 7,05 (dd, 1H, J = 7,4, 4,9 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

5 A una solución agitada de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilamina (0,235 g, 1,45 mmol) anterior y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,461 g, 2,18 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (8 ml) se añadió gota a gota 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-butiraldehído (0,263 g, 1,21 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml), y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml). Las dos fases se agitaron juntas durante 1 hora y después se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, seguido de 20:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) proporcionó 0,34 g (65 %) de la amina en forma de un aceite incoloro.

10 A una solución agitada de 2-[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona anterior (0,34 g, 0,94 mmol) en CH_3CN (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,7 mmol), KI (7,8 mg, 0,047 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)bencimidazol (0,302 g, 1,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche, se enfrió, y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (25 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (50:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) proporcionó la amina alquilada deseada (0,33 g, 60 %) en forma de una espuma de color blanco.

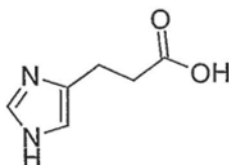
20 A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (0,33 g, 0,56 mmol) anterior en EtOH (4 ml) se añadió hidrazina anhidra (0,090 ml, 2,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm de calidad de TLC, 50:1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, de seguido de 40:1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) proporcionó 0,13 g (62 %) de la base libre del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,30-1,85 (m, 7H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 1H), 2,57-2,78 (m, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,00 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 4,15 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J = 2,7, 7,5$ Hz), 7,20-7,26 (m, 4H), 7,48 (dd, 1H, $J = 1,5, 7,5$ Hz), 7,56-7,69 (m, 2H), 8,48 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,8$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 25,04, 27,46, 27,85, 28,85, 31,63, 34,58, 42,25, 48,21, 51,26, 67,12, 122,18, 122,76, 138,74, 145,95, 163,11. EN-EM m/z 364 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 68,86; H, 7,67; N, 18,00. Encontrado: C, 68,99; H, 7,84; N, 17,63.

Ejemplo 38

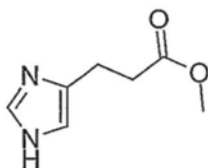


COMPUESTO 38: Preparación de (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina.

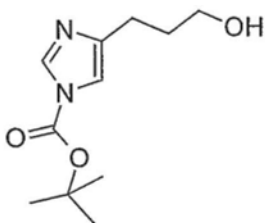
40 Preparación de ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico:



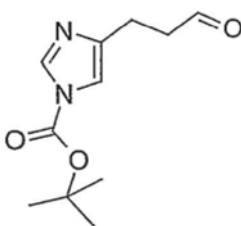
45 Una suspensión del ácido urocánico (2,00 g, 14,5 mmol) en H_2O (40 ml) se agitó a temperatura ambiente con una suspensión de Pd al 10 %/C (200 mg, 0,19 mmol) en una atmósfera de hidrógeno (0,21 MPa (30 psi)) durante 2 h. El catalizador se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido incoloro (1,95 g, 96 %). RMN ^1H (D_2O) δ 2,52 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,92 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,16 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Preparación de éster metílico del ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico:

- 5 Una solución de ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico (1,95 g, 13,9 mmol) y H_2SO_4 (catalítico) en MeOH (30 ml) se calentó a reflujo durante 15 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (ac) (30 ml). La fase acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo (1,93 g, 90 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,68 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,69 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 4-(3-hidroxipropil)-imidazol-1-carboxílico:

- 15 A una solución de éster metílico del ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico (1,92 g, 12,5 mmol) en THF (25 ml) se añadió LiAlH_4 (1,0 M/THF, 12,5 ml, 12,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A la mezcla se añadió H_2O (0,50 ml), seguido de NaOH al 15 % (ac) (0,50 ml) y H_2O (1,5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro (930 mg).
- 20 A una solución del alcohol en bruto anterior (930 mg) en THF (25 ml) se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (2,40 g, 11,0 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se concentró al vacío, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) para dar cristales incoloros (1,04 g, 37 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,61 (s, 9H), 1,89 (m, 2H), 2,69 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,98 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 3,73 (dd, 2H, $J = 12, 5,7$ Hz), 7,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 4-(3-oxo-propil)-imidazol-1-carboxílico:

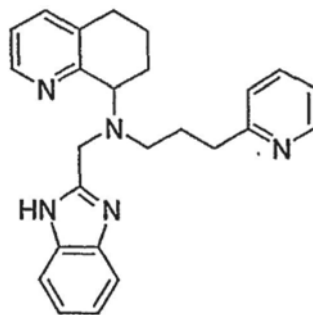
- 30 A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-(3-hidroxipropil)-imidazol-1-carboxílico (95 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (214 mg, 0,505 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaOH 1 N (ac) (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro (86 mg, 91 %).
- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,61 (s, 9H), 2,86 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

- Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (145 mg, 0,383 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido 4-(3-oxo-propil)-imidazol-1-carboxílico (86 mg, 0,38 mmol) en THF (4 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (244 mg, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) proporcionó un aceite incoloro (39 mg, 17 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,64 (m, 20H), 1,92 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,60-2,92 (m, 5H), 4,26 (dd, 1H, $J = 9,5, 5,9$ Hz), 4,52 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 4,66 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,27 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,37 (dd, 1H, $J = 4,5, 1,2$ Hz).

- 45 Una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[3-(1-*terc*-butoxicarbonil-1H-imidazol-4-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (39 mg, 0,066 mmol) en 3:1 de

TFA/CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y NaOH 1 N (ac) (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el **COMPUESTO 38** en forma de una espuma de color amarillo (24 mg, 80 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,67 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,42-2,87 (m, 6H), 4,01 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 8,54 (d, 1H, J = 3,6 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,66, 23,85, 24,01, 28,39, 29,50, 49,64, 50,78, 62,36, 115,22, 118,74, 122,23, 122,74, 134,47, 135,25, 135,58, 138,03, 139,02, 146,88, 156,37, 157,69. EN-EM *m/z* 387 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₆•0,4CH₂Cl₂•0,9CH₄O: C, 64,96; H, 6,82; N, 18,70. Encontrado: C, 65,13; H, 6,93; N, 18,91.

10 Ejemplo 39



COMPUESTO 39: Preparación de (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(3-piridin-2-il-propil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

Preparación de 3-piridin-2-il-propionaldehído:

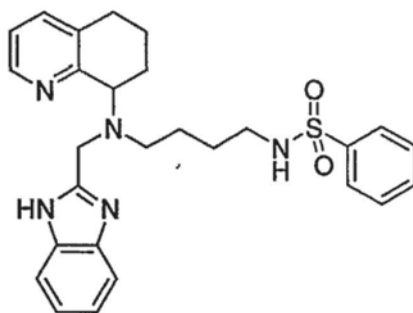
A una suspensión agitada de 2-piridinpropanol (1,00 g, 7,29 mmol), NMO (1,281 g, 10,94 mmol) y tamices moleculares 3 Å (3,645 g) en CH₂Cl₂ (37 ml) se añadió TPAP (256 mg, 0,73 mmol). La mezcla de color negro resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc, 100 %) proporcionó el aldehído deseado (111 mg, 11 %) en forma de un jarabe de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,90-2,95 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 7,0, 4,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54-7,63 (m, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 9,86 (s, 1H).

A una solución agitada del aldehído anterior (67,6 mg, 0,50 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (200 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂ (75 ml) y se lavó consecutivamente con H₂O (5 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (7 ml), y NaCl acuoso saturado (7 ml). Las capas acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1) proporcionó el compuesto deseado (172 mg) en forma de un jarabe de color naranja que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una solución de la amina anterior (172 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el jarabe se disolvió en una cantidad mínima de H₂O y se basificó con NaOH 1 N (pH 10). Se añadió CHCl₃ (75 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del jarabe de color amarillo en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1) proporcionó el compuesto deseado (97 mg, 70 %) en forma de un jarabe de color amarillo.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del jarabe de color amarillo anterior en la sal bromhidrato proporcionó el **COMPUESTO 39** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,82-2,06 (m, 4H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,85-3,01 (m, 5H), 4,36 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,47-4,56 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H, J = 7,8, 6,0 Hz), 8,30-8,35 (m, 2H), 8,48-8,51 (m, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,8 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,41, 20,58, 27,61, 27,65, 30,85, 47,99, 51,00, 60,39, 114,31, 125,32, 126,00, 127,00, 127,36, 130,96, 139,44, 140,71, 141,08, 147,26, 148,16, 151,05, 151,41, 156,22. EN-EM *m/z* 398,3 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₇N₅•3,2HBr•1,2H₂O: C, 44,28; H, 4,85; N, 10,33; Br, 37,71. Encontrado: C, 44,31; H, 5,06; N, 10,19; Br, 37,71.

Ejemplo 40

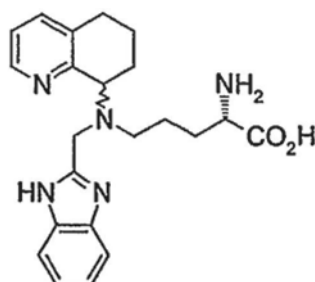


5 **COMPUESTO 40:** Preparación de N-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]1-butil}-bencenosulfonamida.

A una solución de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (56 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (33 μ l, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) enfriada a 0 °C se añadió PhSO_2Cl (45 μ l, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 (75 ml) y se lavó consecutivamente con H_2O (5 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (7 ml) y NaCl acuoso saturado (7 ml). Las capas acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La disulfonamida resultante (98 mg) se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

La disulfonamida anterior (98 mg, 0,16 mmol) se agitó en una solución de HBr saturado (g) en AcOH (1,5 ml) durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y una suspensión del jarabe de color amarillo resultante y K_2CO_3 en polvo (exceso) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de Celite. La torta se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. La purificación de la espuma de color amarillo en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1) proporcionó el **COMPUESTO 40** (50 mg, 64 % en 2 etapas). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,42-1,46 (m, 3H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,67-2,90 (m, 6H), 3,91 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 3,98-4,05 (m, 2H), 5,80 (s a, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,53-8,55 (m, 1H); RMN^{13}C (CDCl_3) δ 21,21, 23,06, 25,25, 27,47, 29,10, 42,81, 49,38, 50,21, 61,41, 121,73, 122,29, 126,92, 128,97, 132,37, 134,72, 137,51, 140,22, 146,71, 155,65, 157,25. EN-EM m/z 490,3 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C, 63,88; H, 6,55; N, 13,80; S, 6,32. Encontrado: C, 63,91; H, 6,32; N, 13,46; S, 6,33.

Ejemplo 41



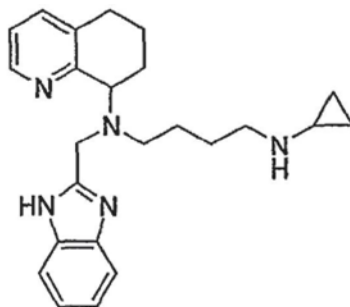
COMPUESTO 41: Preparación de ácido (2S)-2-amino-5-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]pentanoico (sal bromhidrato).

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2S)-5-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-pentanoico (base libre) (0,905 g, 3,11 mmol) en CH_3OH (15 ml) se añadió 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (0,504 g, 3,43 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió NaBH_4 en polvo (0,379 g, 9,98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y salmuera (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH) proporcionó 0,700 g (54 %) de éster *terc*-butílico del ácido (2S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino- 5-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-pentanoico en forma de un aceite de color amarillo.

Usando el Procedimiento general para N-alkilación: Una solución de éster *terc*-butilico del ácido (2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-pentanoico (0,700 g, 1,67 mmol), 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)-bencimidazol (0,690 g, 2,59 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,44 mmol) en CH₃CN (16 ml) se calentó a 60 °C durante 24 horas. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1 de CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó 0,830 g (77 %) de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[4-(*terc*-butoxicarbonil-4-(*terc*-butoxicarbonilaminobutil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico en forma de una espuma de color castaño.

Procedimiento general D: La conversión de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[4-(*terc*-butoxicarbonil-4-(*terc*-butoxicarbonilamino-butil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (139 mg) en la sal bromhidrato con retirada simultánea de los grupos protectores BOC e hidrólisis del éster *terc*-butilico, seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 41** (116 mg, 81 %) en forma de un sólido de color castaño (mezcla de 2 diastereómeros). RMN ¹H (D₂O) δ 1,54-1,84 (m, 5H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,15-2,2,19 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,82 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,50-4,55 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,76-7,88 (m, 3H), 8,33 (d a, 1H, J = 5,1 Hz), 8,62 (d a, 1H, J = 6,0 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,32, 20,40, 23,87, 24,12, 27,63, 27,93, 28,04, 48,16, 51,34, 51,51, 53,41, 53,54, 60,48, 60,58, 114,24, 125,92, 126,92, 130,98, 139,36, 140,60, 148,08, 151,18, 151,61, 173,06; EN-EM *m/z* 394 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅O₂•2,9HBr•2,1H₂O: C, 39,68; H, 5,16; N, 10,52; Br, 34,79. Encontrado: C, 39,81; H, 5,19; N, 10,14; Br, 34,70.

Ejemplo 42



COMPUESTO 42: Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-ciclopropil-*N*⁵-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal HBr).

Se añadió 1,4-butanodiol (0,90 ml, 10,16 mmol) a una suspensión agitada de NaH (246 mg, 10,25 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió cloruro de acetilo (0,70 ml, 9,84 mmol) a la suspensión espesa de color blanco. Tras 45 minutos de agitación, la solución se diluyó con éter dietílico (30 ml) y K₂CO₃ al 10 %p/v (ac). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con K₂CO₃ al 14 % (1 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con éter dietílico (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 933 mg de producto en bruto en forma de un líquido incoloro. La purificación por cromatografía en columna (sílice de 25 g, 2:1 de hexanos:acetato de etilo) proporcionó 686 mg de 4-hidroxi-butil éster del ácido (51 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,58-1,77 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 3,68 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 6,4 Hz).

Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (195 mg, 0,555 mmol) a una solución del diol mono-prottegido anterior (715 mg, 5,41 mmol), así como tamices moleculares 3Å picados y secados (2,71 g, 5,42 mmol) y NMO (953 mg, 8,13 mmol), en CH₂Cl₂ (27 ml) y la mezcla se agitó durante 75 minutos. La suspensión se filtró a través de un lecho de sílice con acetato de etilo para dar 0,48 g de 4-oxo-butil éster del ácido acético en forma de un aceite incoloro (68 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,98 (pent, 4H, J = 6,6 Hz), 2,05 (s, 3H), 2,55 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 9,80 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: La reacción de ciclopropilamina (0,51 ml, 7,36 mmol) y el aldehído mono-prottegido anterior (480 mg, 3,69 mmol) con NaBH(OAc)₃ (1,573 g, 7,42 mmol) en CH₂Cl₂ (18 ml) durante 19 horas proporcionó un producto en bruto. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sílice de 20 g, 50:1 → 25:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH) proporcionó 293 mg (46 %) de 4-ciclopropilamino-butil éster del ácido acético. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,29-0,45 (m, 4H), 1,49-1,71 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,70 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 6,7 Hz).

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (399 mg, 1,83 mmol) a una solución de la amina anterior (293 mg, 1,71 mmol) en THF (8,5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 75 minutos, tiempo después del cual, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y salmuera (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 622 mg de un líquido incoloro que contenía 4-(*terc*-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-butil éster del ácido acético y dicarbonato de di-*terc*-butilo en exceso.

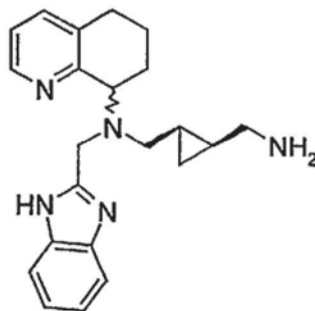
Se añadió carbonato de potasio (2,53 g, 18,3 mmol) a una solución del éster anterior (622 mg, 1,71 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente y la suspensión se agitó durante 80 minutos. Después, la solución se diluyó con agua destilada (20 ml). La mezcla se extrajo con CHCl_3 (4 x 20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 399 mg (100 % en dos etapas) de éster *terc*-butilico del ácido ciclopropil-(4-hidroxi-butil)-carbámico en forma de un aceite incoloro.

Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (65 mg, 0,185 mmol) a una suspensión del alcohol anterior (399 mg, 1,74 mmol), NMO (305 mg, 2,60 mmol) y tamices moleculares 3Å (861 mg, 1,72 mmol) en CH_2Cl_2 seco (8,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la suspensión se filtró a través de gel de sílice con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 545 mg de producto en bruto. Este material en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice de 28 g, 10:1→5:1 de hexanos: acetato de etilo) para dar 63 mg (16 %) de éster *terc*-butilico del ácido ciclopropil-(4-oxo-butil)-carbámico puro y 434 mg de material impuro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,56-0,62 (m, 2H), 0,71-0,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,62 (s, 1H), 1,87 (pent., 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,45 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,24 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 9,79 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada del aldehído N-prottegido anterior (63 mg, 0,277 mmol) y [1-(*terc*-butiloxicarbonil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-1-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (103 mg, 0,273 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (86 mg, 0,406 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 horas. La purificación del aceite en bruto de color amarillo (165 mg) por cromatografía radial (placa de 2 mm, 150:1:1 de CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) proporcionó 116 mg (72 %) de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[4-(*terc*-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-butil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico.

Usando el Procedimiento general D: La amina terciaria doblemente protegida anterior (116 mg, 0,197 mmol) se convirtió en el **COMPUESTO 42** en forma de un sólido de color blanco (99 mg, 70 %). RMN ^1H (D_2O) δ 0,76-0,79 (m, 4H), 1,54 (s a, 4H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,79-2,84 (m, 1H), 3,01 (s a, 4H), 4,38 (d, 1H, $J = 17,4$ Hz), 4,50-4,56 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,83 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,62 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 3,35, 20,45, 23,69, 25,57, 27,67, 30,32, 48,12, 48,32, 51,71, 60,70, 114,28, 125,95, 126,94, 130,97, 139,34, 140,62, 148,12, 151,26, 151,79. EN-EM m/z 390 (M+H). Anal Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3,4\text{HBr} \cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$: C, 40,11; H, 5,67; N, 9,74; Br, 37,80. Encontrado: C, 40,33; H, 5,57; N, 9,60; Br, 37,63.

Ejemplo 43



COMPUESTO 43: Preparación de (*cis*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

Preparación de (*cis*-2-hidroximetil-ciclopropil)-metanol:

A una solución a 0 °C de *cis*-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (3,03 g, 19,1 mmol) en THF (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente LiAlH_4 (1,0 M en hexano, 25 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se inactivó mediante la adición cuidadosa de H_2O (1 ml), NaOH al 15 % (1 ml) y H_2O (3 ml). El precipitado se retiró mediante filtración por succión, lavando con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1) dio el diol en forma de un líquido incoloro (1,79 g, 17,5 mmol, 92 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,21 (dd, 1H, $J = 10,5$, 5,4 Hz), 0,80 (td, 1H, $J = 8,3$, 5,1 Hz), 1,24-1,38 (m, 2H), 3,16-3,29 (m, 4H), 4,02-4,14 (m, 2H).

Preparación de [*cis*-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-metanol:

A una suspensión a 0 °C de NaH (60 % en aceite mineral, 733 mg, 18,3 mmol) en THF (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución del diol (1,78 g, 17,4 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió de una sola vez *t*-BDMSCl (2,73 g, 18,1 mmol) en forma de un sólido. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, después se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (35 ml), las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 2). La solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4),

se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (hexano/EtOAc, 4:1) dio el silano en forma de un líquido de color amarillo pálido (3,12 g, 14,4 mmol, 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,09 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,19 (dd, 1H, J = 10,5, 4,5 Hz), 0,76 (td, 1H, J = 7,5, 6,0 Hz), 0,91 (s, 9H), 1,17-1,29 (m, 1H), 1,30-1,43 (m, 1H), 3,19-3,32 (m, 3H), 3,96 (td, 1H, J = 11,5, 5,3 Hz), 4,14 (dd, 1H, J = 11,7, 5,4 Hz).

5

Preparación de *terc*-butil-(*cis*-2-clorometil-ciclopropilmetoxi)-dimetil-silano:

A una solución del alcohol (3,11 g, 14,4 mmol) y NEt₃ (3,0 ml, 21,5 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió MsCl (1,65 ml, 21,3 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (45 ml), las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (hexano/EtOAc, 9:1) dio el cloruro en forma de un líquido de color amarillo claro (1,52 g, 6,46 mmol, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,40 (dd, 1H, J = 10,5, 4,6 Hz), 0,84-0,93 (m, 10H), 1,23-1,42 (m, 2H), 3,57-3,72 (m, 3H), 3,81 (dd, 1H, J = 11,6, 5,7 Hz).

10

15

Preparación de N-(*cis*-2-hidroximetil-ciclopropilmetil)-ftalimida:

Una mezcla del cloruro (1,51 g, 6,43 mmol) y ftalimida potásica (1,31 g, 7,07 mmol) en DMF (25 ml) se calentó a 80 °C durante 3,5 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H₂O (25 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, dando la ftalimida en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

20

A una solución de este material en THF (15 ml) se añadió una solución 1 M de HCl (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El THF se evaporó a presión reducida y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/hexano, 1,5:1) dio el alcohol en forma de un sólido de color blanco (880 mg, 3,80 mmol, 59 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,18 (dd, 1H, J = 12,5, 5,0 Hz), 0,79 (td, 1H, J = 8,8, 5,2 Hz), 1,18-1,34 (m, 2H), 2,93 (s a, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 2H).

25

Preparación de metanosulfonato de *cis*-[2-(ftalimidometil)-1-ciclopropil]metilo:

A una solución a 0 °C del alcohol (443 mg, 1,92 mmol) y NEt₃ (0,40 ml, 2,9 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de MsCl (0,22 ml, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml x 2). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/hexano, 1:1) dio el mesilato en forma de un sólido de color blanco (513 mg, 1,66 mmol, 86 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,52 (dd, 1H, J = 11,4, 5,7 Hz), 1,89 (td, 1H, J = 8,4, 5,4 Hz), 1,32-1,45 (m, 1H), 1,53-1,66 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,71 (dd, 1H, J = 14,4, 7,8 Hz), 3,79 (dd, 1H, J = 14,4, 7,8 Hz), 4,23 (dd, 1H, J = 11,0, 8,9 Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 11,1, 6,9 Hz), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 2H).

35

40

Preparación de (*cis*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina:

Una solución del mesilato (371 mg, 1,20 mmol), (1-*terc*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (379 mg, 1,00 mmol), DIPEA (0,26 ml, 1,5 mmol) y KI (19 mg, 0,11 mmol) en CH₃CN (7 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. Una vez enfriada, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 19:1:0,1) dio la amina terciaria (espuma de color amarillo) en forma de una mezcla aproximadamente 3:1 de diastereómeros (432 mg, 73 %).

45

50

Este material (420 mg, 0,71 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,35 ml, 7,2 mmol) en EtOH (9 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Una vez enfriada, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 19:1:0,1, seguido de 9:1:0,05) dio la amina totalmente protegida en forma de una espuma de color blanco (147 mg, 0,41 mmol, 58 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,15-0,02 (m, 1H), 0,49-0,59 (m, 1H), 0,72-0,92 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,47-2,61 (m, 1H), 2,66-2,90 (m, 3H), 2,96-3,13 (m, 1H), 3,89 (2 x d, 0,3H, J = 15,1 Hz), 4,06 (s, 0,7 H), 4,13 (dd, 0,7 H, J = 10,1, 5,9 Hz), 4,40 (2 x d, 0,3H, J = 6,2 Hz), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52-7,62 (m, 2H), 8,51 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

55

60

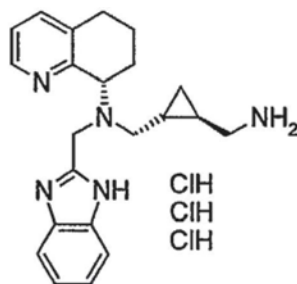
Preparación del **COMPUESTO 43**:

A una solución de la amina (75 mg, 0,21 mmol) en HOAc glacial (1,0 ml) se añadió una solución saturada de HBr en HOAc (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, después se añadió Et₂O (5 ml). El

65

precipitado se lavó con Et₂O (1 ml x 5) y se secó a 90 °C a presión reducida, dando el **COMPUESTO 43** en forma de un sólido de color amarillo (131 mg, 0,19 mmol, 91 %). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 0,23-0,32 (m, 0,7H), 0,36-0,45 (m, 0,3H), 0,51-0,69 (m, 1H), 1,01-1,20 (m, 1H), 1,33-1,57 (m, 1H), 1,87-2,04 (m, 1H), 2,06-2,31 (m, 2H), 2,37-2,60 (m, 1H), 2,63-2,88 (m, 2H), 2,99-3,27 (m, 4H), 4,52-4,83 (m, 3H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,86-8,02 (m, 3H), 8,38-8,46 (m, 1H), 8,87-8,95 (m, 1H). RMN ¹³C (D₂O) δ 10,0 y 10,9, 12,4 y 13,6, 15,5, 20,4 y 20,6, 20,7, 27,7, 39,8, 48,6, 51,7 y 52,6, 61,3 y 62,0, 114,2, 125,9, 126,9, 130,9, 139,3 y 139,4, 140,5 y 140,6, 148,1, 151,0 y 151,2, 151,9 y 152,6. EN-EM *m/z* 362 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅·3,2HBr·2,4H₂O·0,3C₄H₁₀O: C, 40,63; H, 5,58; N, 10,21; Br, 37,28. Encontrado: C, 40,61; H, 5,45; N, 10,10; Br, 37,19.

10 Ejemplo 44



COMPUESTO 44: Preparación de (*trans*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinlin-8-il-amina (sal clorhidrato).

Preparación de *trans*-1,2-ciclopropanodimetanol:

A una solución de *trans*-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (14,9 g, 80 mmol) en THF (50 ml), enfriada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución 1,0 M de LAH en THF (107 ml, 107 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla en bruto se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición lenta de agua desionizada (4 ml), seguido de una solución al 15 % de NaOH (4 ml), y más cantidad de agua desionizada (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión espesa se diluyó con éter dietílico (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,30 g, 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,43 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 0,96-1,07 (m, 2H), 3,05 (dd, 2H, J = 11,4, 8,7 Hz), 3,13 (s a, 2H), 3,83 (dd, 2H, J = 11,4, 4,7 Hz).

Preparación de *trans*-1-hidroximetil-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropano (McDougal, P. G.; Rico, J. G., *Oh, Y.*; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390):

A una solución agitada y enfriada (0 °C) de *trans*-1,2-ciclopropanodimetanol (2,0 g, 20 mmol) en THF (40 ml) se añadió lentamente NaH (dispersión al 60 % en aceite, 0,80 g, 20 mmol). Se continuó agitando a 0 °C durante 10 min. Se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (3,0 g, 20 mmol). La suspensión espesa de color blanco se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 10 min. La mezcla resultante se vertió en éter dietílico (400 ml) y se lavó con K₂CO₃ al 10 % (100 ml), después se lavó de nuevo con salmuera (100 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (di. 5 cm, 100 g de gel de sílice, eluida con 5:1 de hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado mono-prottegido en forma de un aceite transparente (2,8 g, 65 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,05 (s, 6H), 0,41-0,53 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,89-1,04 (m, 2H), 1,41 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 3,41-3,50 (m, 3H), 3,60 (dd, 1H, J = 11,2, 5,8 Hz).

Preparación de *trans*-N-([2-(hidroximetil)ciclopropil]metil)ftalimida:

A una solución agitada de *trans*-1-hidroximetil-2-(*tert*-butil-dimetilsilaniloximetil)-ciclopropano (4,7 g, 22 mmol) y trietilamina (9,2 ml, 65 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,7 ml, 48 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua desionizada (50 ml) a la solución de color rojo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar un aceite de color rojo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (di. 5 cm, 140 g de gel de sílice, eluida con EtOAc al 5 %/hexanos) para dar el cloruro en forma de un aceite de color amarillo (4,0 g, 78 %).

El cloruro anterior (4,0 g, 17 mmol) y ftalimida potásica (4,8 g, 26 mmol) se agitaron en DMF anhidra (115 ml) a 100 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante 3 h. La mezcla se concentró para retirar DMF. El residuo resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 5 cm, 160 g de gel de sílice, eluida con 10:1 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar la ftalimida en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,4 g, 92 %).

La ftalimida anterior (5,3 g, 15 mmol) se agitó en una mezcla de THF (40 ml) y HCl 1 N (40 ml) durante 1,5 h. El THF se retiró al vacío y la solución se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas separadas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (di. 5 cm, 120 g de gel de sílice, 1:1 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco (3,5 g, 97 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,50 (ddd, 1H, J = 8,4, 5,1, 5,1 Hz), 0,66 (ddd, 1H, J = 8,4, 5,1, 5,1 Hz), 1,13-1,25 (m, 2H), 1,50 (s a, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,60 (dd, 2H, J = 6,9, 5,1 Hz), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,82-7,86 (m, 2H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(*trans*-2-ftalimidometil-ciclopropilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-aminometil]-bencimidazol-1-carboxílico:

A una solución a 0 °C de *trans*-N-[[2-(hidroximetil)ciclopropil]metil]ftalimida (3,4 g, 15 mmol) y trietilamina (8,4 ml, 60 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,9 ml, 37 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con agua desionizada (100 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (100 ml), y finalmente se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido de color castaño. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (di. 5 cm, 100 g de gel de sílice, eluida con 9:1 de hexanos/acetato de etilo) para dar el cloruro en forma de un sólido blanquecino (3,2 g, 85 %).

Se añadió yoduro sódico (12 g, 80 mmol) a una solución del cloruro anterior (2,0 g, 8,0 mmol) en acetona (40 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a reflujo durante 68 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre agua desionizada (100 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite de color naranja (3,2 g). Este material se usó sin purificación adicional.

Una solución del yoduro anterior (2,7 g, 8,0 mmol), (1-*terc*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (2,9 g, 7,6 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 12 mmol) en CH₃CN (40 ml) se calentó a 60 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante 15,5 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 x 100 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando una espuma de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (di. 5 cm, 170 g de gel de sílice, eluida con MeOH al 2 %/CH₂Cl₂) seguido de una segunda purificación por cromatografía en columna del material que contenía el producto (di. 5 cm, 150 g de gel de sílice, eluida con NH₄OH al 5 %/EtOAc) dio una mezcla 1:1 de dos diastereómeros del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (2,7 g, 59 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,17-0,27 (m, 1H), 0,42-0,51 (m, 1H), 0,89-1,11 (m, 2H), 1,69 y 1,70 (2 x s, 9H), 1,79-2,02 (m, 3H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,52-2,83 (m, 4H), 3,16 (dd, 0,5H, J = 14,2, 7,7 Hz), 3,34 (dd, 0,5H, J = 14,2, 7,7 Hz), 3,50-3,58 (m, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 4,62 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H).

Preparación de (*trans*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinlin-8-il-amina:

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(*trans*-2-ftalimidometil-ciclopropilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-aminometil]-bencimidazol-1-carboxílico (3,5 g, 5,9 mmol) e hidrato de hidrazina (1,76 ml, 35 mmol) en EtOH (27 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La suspensión de color blanco se diluyó con éter dietílico, se filtró, y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (di. 5 cm, 80 g de gel de sílice, eluida con NH₄OH al 2 %/MeOH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido (1,8 g, 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,15-0,31 (m, 2H), 0,58-0,74 (m, 2H), 1,59-1,76 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,15-2,91 (m, 7H), 4,06-4,16 (m, 2H), 4,21 (2 x d, 1H, J = 14,6 Hz), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,54-7,62 (m, 2H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

Preparación de (*trans*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinlin-8-il-amina (sal clorhidrato) (COMPUESTO 44):

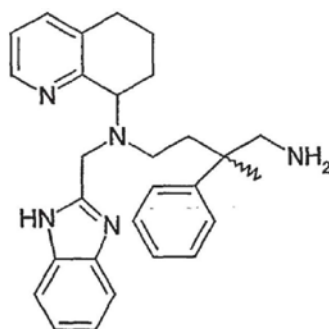
Una solución agitada de (*trans*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinlin-8-il-amina (1,7 g, 4,8 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) se trató con una solución saturada de HCl(g) en ácido acético glacial (10 ml). La solución resultante se añadió gota a gota a éter dietílico (300 ml) con agitación vigorosa. Una vez que se completó la adición, el precipitado de color blanco se dejó asentar y el líquido transparente se decantó. El sólido se lavó repetidamente con éter (4 x 300 ml), decantando cada vez. Después, el sólido se recogió en un embudo de vidrio sinterizado, se enjuagó con éter dietílico (3 x 50 ml), y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 60 h para proporcionar el **COMPUESTO 44** en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 88 %, mezcla 1:1 de diastereómeros). RMN ¹H (D₂O) δ 0,11-0,18 (m, 0,5H), 0,30-0,41 (m, 1H), 0,44-0,50 (m, 0,5H), 0,69-0,87 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 1H), 1,91-2,52 (m, 5H), 2,70 (ddd, 1H, J = 27,0, 13,2, 6,0 Hz), 2,90-2,99 (m, 3H), 4,33-4,61 (m, 3H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,72-7,83 (m, 3H), 8,26 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 8,59 (t, 1H, J = 7,6 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 10,12, 11,19, 13,71, 15,45, 16,88, 17,04, 20,42, 20,56, 20,63, 27,62, 43,20, 43,31, 48,93, 49,64, 55,43, 55,73, 61,58, 61,89, 114,38, 125,71, 126,38, 126,43, 131,75, 132,04, 139,54, 140,30, 147,54, 147,64, 151,27, 152,28. EN-EM

m/z 362 (M+H). Anal. Calc. para $C_{22}H_{27}N_5 \cdot 2,9HCl \cdot 1,7H_2O$: C, 53,08; H, 6,74; N, 14,07; Cl, 20,65. Encontrado: C, 52,91; H, 6,90; N, 14,20; Cl, 20,90.

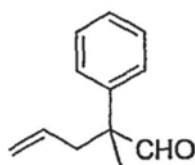
La pureza enantiomérica del **COMPUESTO 44** se determinó que era del 100 % mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD1); Columna: ChiralCel OD, 0,46 cm x 25 cm; Fase móviles: A = 90:10 de hexanos/reactivo de alcohol con 0,1 % de DEA, B = hexanos; Isocrático: 50 % de A, 50 % de B; Tiempo de ejecución total: 30 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; Temperatura: 40 °C; Detector: UV @ 270 nm; Volumen de inyección: 20 µl.

- 10 Tiempo de retención del enantiómero S = 13,0 min.
 Tiempo de retención del enantiómero R = 16,7 min.

Ejemplo 45



COMPUESTO 45: Preparación de N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3-fenil-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina



Preparación de 2-metil-2-fenil-pent-4-enal (preparado como se describe por Ciganek, E.; Read, J.M.; Calabrese, J.C. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5795-5802):

Una solución de 2-fenilpropionaldehído (9,90 ml, 74,5 mmol), alil alcohol (20,4 ml, 300 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,8560 g, 4,5 mmol) en benceno (37 ml) se calentó a reflujo durante 19 horas y se usó una trampa Dean-Stark para recoger el agua formada. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y H_2O (5 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó una segunda vez con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y H_2O (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. Una solución del residuo de color amarillo resultante en p-xileno (150 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aldehído resultante (13,0 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de 2-metil-2-fenil-pent-4-enil éster del ácido acético:

A una solución de 2-metil-2-fenil-pent-4-enal (1,23 g, 7,02 mmol) en etanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (0,80 g, 21,15 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (10 ml), y se extrajo con cloroformo (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (1,04 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

A una solución del alcohol en bruto anterior (360 mg, 2,03 mmol), 4-dimetilaminopiridina (24,4 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (340 µl, 2,44 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió anhídrido acético (230 µl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (30 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (2 x 30 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_3OH/CH_2Cl_2 , 1:9) proporcionó el compuesto del título (400 mg, 70 % en 2 etapas). RMN^1H ($CDCl_3$) δ 1,36 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,45 (cd, 2H, $J = 29,1, 16,2, 7,1$ Hz), 4,19 (c, 2H, $J = 11,1, 7,8$ Hz), 4,97-5,05 (m, 2H), 5,48-5,54 (m, 1H), 7,21-7,44 (m, 5H).

Preparación de 2-metil-5-oxo-2-fenil-pentil éster del ácido acético:

A una solución del acetato anterior (400 mg, 1,82 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (4,27 mg, 3,65 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió tetraóxido de osmio (2,5 % en t-butanol) (680 µl, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. La purificación parcial mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂, 4:1:95), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, CH₃OH/CH₂Cl₂, 0:100 después 2:98) proporcionó el diol (198 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

A una solución del diol en bruto anterior (198 mg, 0,82 mmol) en THF (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió peryodato sódico (351 mg, 1,64 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con NaCl saturado (15 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (15 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar limpiamente el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido (146 mg, 36 % en 2 etapas). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,53 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,81 (ABcd, 2H, J = 49,2, 15,9, 2,7 Hz), 3,75 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 4,23 (ABc, 2H, J = 20,4, 11,1 Hz), 7,24-7,34 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 9,54 (t, 1H, J = 3,0 Hz).

Preparación de 4-[1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-2-metil-2-fenil-butan-1-ol:

A una solución del éster *terc*-butílico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (299 mg, 0,79 mmol) y el aldehído anterior (146 mg, 0,66 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (251 mg, 1,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se extrajo con NaOH (1 N, 2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo oscuro. La purificación parcial mediante dos intentos de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂, 0:1:99 después 3:1:96), y (placa de 2 mm, NH₄OH/CH₂Cl₂, 0:100 después 1:99) proporcionó el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (198 mg), que se usó sin purificación adicional.

A una solución de la amina en bruto anterior (198 mg, 0,34 mmol) en metanol (3,5 ml) se añadió carbonato potásico (84 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se disolvió en CH₂Cl₂. La mezcla se filtró para retirar la sal inorgánica y el filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂, 1:1:98 después 3:1:96) para proporcionar el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido (85 mg, 24 % en 2 etapas). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,20 y 1,26 (s, total 3H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 3H), 2,13-2,16 (m, 1H), 2,53-2,74 (m, 3H), 3,53-3,76 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 3H), 7,00-7,09 (m, 3H), 7,17-7,19 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,64-7,67 (m a, 1H), 8,43 y 8,47 (d, total 1H, J = 3,5 Hz).

A una solución del alcohol anterior (80 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (75 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron NaHCO₃ saturado (1 ml) y ditionita sódica acuosa (20 %, 1 ml) a la mezcla y se agitó hasta que las capas se aclararon. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo (91 mg), que se usó sin purificación adicional.

Preparación de N'-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3-fenil-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina

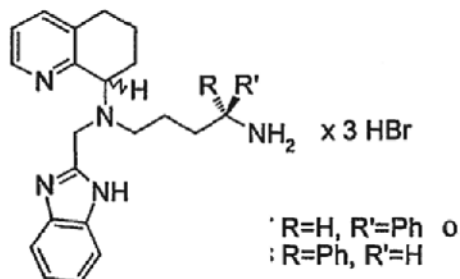
A una solución del aldehído en bruto anterior (90 mg, 0,17 mmol) en metanol (1,5 ml) se añadió sal clorhidrato de hidroxiamina (23 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla se basificó a pH 9 con NaHCO₃ saturado y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo pálido (72 mg), que se usó sin purificación adicional.

A una solución de la oxima en bruto anterior (285 mg, 0,63 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una suspensión de níquel Raney en agua (aproximadamente 30 mg). La mezcla se purgó con gas de amonio y después se hidrogenó durante una noche a 0,24 MPa (35 psi). Después, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación mediante tres intentos de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂, 0:1:99 después 1:1:98), (placa de 2 mm, CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂, 1:1:98 después 3:1:96), (placa de 1 mm, CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂, 1:1:98 después 2:1:97) proporcionó el punto menor, **COMPUESTO 45**, en forma de una espuma de color amarillo (16 mg, 4 % en 3 etapas). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,21 y 1,25 (s, total 3H), 1,62-2,05 (m, 6H), 2,25-2,80 (m, 7H), 3,48 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 3,89-4,15 (m, 3H), 7,00-7,26 (m, 8H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,58 (s a, 2H), 8,58 (m a, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,70, 23,07, 23,71, 29,36, 30,09, 38,19, 38,57, 46,76, 49,87, 49,96, 62,02, 62,20, 122,10, 122,44, 126,34, 126,49, 126,56,

128,68, 128,97, 134,87, 137,63, 147,11, 147,20. EN-EM m/z 440 $[M+H]^+$. Anal. Calc. para $C_{28}H_{33}N_5 \cdot 0,2CH_2Cl_2 \cdot 0,6C_4H_{10}O$: C, 73,35; H, 7,93; N, 13,98. Encontrado: C, 72,97; H, 7,87; N, 13,78.

Ejemplo 46

5



COMPUESTO 46(R), COMPUESTO 46(S): Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-fenil-1-aminobut-4-il)-amina (sal bromhidrato).

10

NOTA: La síntesis del **COMPUESTO 46(R)** se enumera a continuación, procediendo desde (R)-(N-*t*-butoxicarbonil)-2-fenilglicinol. La síntesis del **COMPUESTO 46(S)** tiene lugar de manera idéntica desde el isómero (S).

15 Una solución de DMSO (2,13 ml, 30 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió en una atmósfera de nitrógeno a -60 °C. A esta solución agitada, se añadió cloruro de oxalilo (15 ml de una solución 2,0 M en diclorometano, 30 mmol) durante cinco minutos. La mezcla se agitó a -60 °C durante diez minutos, después se añadió una solución de (R)-(N-*t*-butoxicarbonil)-2-fenilglicinol (5,3 g, 20 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió durante diez minutos. La mezcla se agitó a -60 °C durante 20 minutos, después se añadió trietilamina (8,35 ml, 60 mmol). La mezcla se agitó calentando gradualmente a temperatura ambiente, durante 60 minutos. Después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 ml). Las capas acuosa y orgánica se separaron, y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (R)-(N-*t*-butoxicarbonil)-2-fenilglicinal en forma de un aceite de color amarillo inestable, que se usó inmediatamente sin purificación adicional en la siguiente reacción (asumiendo una conversión del 100 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 5,31 (m, 1H), 5,75 (s a, ^1H (NH)), 7,30-7,41 (m, 5H), 9,55 (s, 1H).

El aldehído se disolvió en benceno (150 ml), y se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (6,96 g, 20 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la suspensión se concentró al vacío y se cargó directamente en una columna de gel de sílice (1:1 de hexanos:acetato de etilo). El producto, 4-[(*t*-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbut-2-enoato de (E)-metilo, se recogió en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 3,17 g (52 %). s, 9H), 3,71 (s, 3H), 4,95 (m, 1H), 5,56 (s a, 1H (NH)), 5,96 (dd, 1H, $J = 15,2, 2,9$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J = 15,2, 4,1$ Hz), 7,27-7,49 (m, 5H).

35 A una solución de 4-[(*t*-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbut-2-enoato de metilo (3,17 g) en metanol (100 ml) se añadió paladio sobre carbono (250 mg (10 % en peso de Pd)). Después, la mezcla se puso en una atmósfera de gas de hidrógeno de 0,34 MPa (50 psig), y se agitó en un hidrogenador Parr durante 2 horas. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (3:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar 4-[(*t*-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbutanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento de 2,61 g (82 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 2,07 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,59 (m, 1H), 5,15 (s a, 1H (NH)), 7,21-7,34 (m, 5H).

A una solución a 0 °C de 4-[(*t*-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbutanoato de metilo (293 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió Dibal-H (3 ml de una solución 1,0 M en diclorometano, 3,0 mmol). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (10 ml). Después, la mezcla bifásica se agitó rápidamente durante aproximadamente 45 minutos, hasta que las capas acuosa y orgánica se clarificaron. Después, las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo pálido, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar 4-[(*t*-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbutanol en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 138 mg (52 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,71 (s a, 1H (OH)), 3,54 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 4,56 (m, 1H), 5,22 (s a, 1H (NH)), 7,16-7,26 (m, 5H).

55 A una solución a 0 °C de 4-[(*t*-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbutanol (133 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió trietilamina (0,140 ml, 1,0 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,057 ml, 0,75 mmol). Después, la

solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos antes de inactivarse con una solución acuosa de cloruro de amonio (2 ml). Después, las capas acuosa y orgánica se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar mesilato de 4-[(t-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbutanol en forma de un aceite de color amarillo, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,67-2,00 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 4,18 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 4,20 (m, 1H), 4,92 (s a, 1H (NH)), 7,21-7,33 (m, 5H).

A una solución del mesilato (0,5 mmol, asumida una conversión del 100 % de la etapa anterior) en dimetilformamida (5 ml) se añadió azida sódica (130 mg, 2 mmol). Después, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con 40 ml de acetato de etilo, y se extrajo repetidamente con agua destilada. Después, la fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar 4-[(t-butoxicarbonil)-amino]-4-fenilbutil azida con un rendimiento de 100 mg (69 % del alcohol). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 1,47-1,61 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,58 (m, 1H), 4,97 (m, 1H (NH)), 7,20-7,33 (m, 5H).

A una solución de la azida (100mg, 0,34 mmol) en metanol (20 ml) se añadió catalizador de Lindlar (Pd al 5 % sobre CaCO₃, envenenado con plomo (15 mg)). Después, la mezcla se puso en 1 atmósfera de H₂ y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15 % de Metanol, 1 % de NH₄OH en diclorometano) para proporcionar 4-amino-1-fenil-1-(t-butoxicarbonil)-amina con un rendimiento de 65 mg (72 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,58 (m, 1H), 5,11 (m, 1H (NH)), 7,20-7,33 (m, 5H).

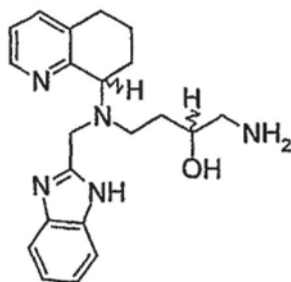
A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ona (40 mg, 0,271 mmol) y 4-amino-1-fenil-1-(t-butoxicarbonil)-amina (65 mg, 0,246 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (115 mg, 0,542 mmol). Después, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de carbonato sódico (5 ml), y de después las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir una 4-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-1-fenil-1-(t-butoxicarbonil)-amina con un rendimiento de 65 mg (61 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 1,61-1,85 (m, 6H), 1,94 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 3,78 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,35 (m, 1H (NH)), 7,07 (dd, 1H, J = 8,1, 4,9 Hz), 7,24-7,28 (m, 5H), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 4,9 Hz). - 1H fijo.

Una solución de (N-t-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (53 mg, 0,20 mmol), 4-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-1-fenil-1-(t-butoxicarbonil)-amina (65 mg, 0,165 mmol) y diisopropiletilamina (0,043 ml, 0,25 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Después, las capas acuosa y orgánica se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-[(t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-fenil-1-aminobut-4-il)-(t-butoxicarbonil)-amina en forma de una espuma pálida con un rendimiento de 73 mg (71 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 1,63 (s, 9H), 1,71-2,11 (m, 8H), 2,58-2,79 (m, 4H), 4,16 (dd, 1H, J = 10,9, 8,1 Hz), 4,43 (m, 3H), 5,05 (m, 1H (NH)), 6,96 (m, 1H), 7,15-7,31 (m, 8H), 7,75 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,30 (m, 1H).

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (72 mg, 0,117 mmol) en la sal bromhidrato, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 46(R)** (58 mg, 70 %) en forma de un sólido de color beis. RMN ¹H (D₂O) δ 0,83 (m, 1H), 1,84 (m, 5H), 2,06-2,20 (m, 2H), 2,30-2,55 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,22 (d, 1H, J = 15, 8 Hz), 4,45 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 7,07-7,18 (m, 5H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, J = 13,2, 5,7 Hz), 8,28 y 8,31 (d, 1H total, J = 5,7 Hz (cada doblete de un diastereómero)), 8,54 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,59, 25,10, 25,23, 27,59, 30,46, 30,56, 49,59, 55,04, 55,50, 61,15, 61,98, 114,29, 125,92, 126,94, 127,28, 127,39, 129,47, 129,61, 129,84, 129,92, 130,82, 139,07, 139,23, 140,41, 148,13, 151,72. EN-EM m/z 426 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₁N₅•3,0HBr•2,6H₂O: C, 45,35; H, 5,52; N, 9,79; Br, 33,52. Encontrado: C, 45,72; H, 5,34; N, 9,43; Br, 33,34.

El **COMPUESTO 46(S)** se preparó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente a partir de 73 mg (0,117 mmol) de N-[(t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-fenil-1-aminobut-4-il)-(t-butoxicarbonil)-amina para proporcionar 49 mg (58 %) de la sal bromhidrato en forma de un sólido de color blanco. Datos de ¹H, ¹³C y EM idénticos a los del **COMPUESTO 46(R)**. Anal. Calc. para C₂₇H₃₁N₅•3,0HBr•2,7H₂O: C, 45,23; H, 5,54; N, 9,77; Br, 33,43. Encontrado: C, 45,52; H, 5,49; N, 9,39; Br, 33,45.

Ejemplo 47



5 **COMPUESTO 47:** Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-aminobutan-3-ol-4-il)-amina.

10 A una solución de 3-buten-1-ol (10 g, 138 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió anhídrido acético (13 ml, 138 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (244 mg, 2 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Después de la separación de las capas acuosa y orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con porciones de 100 ml de diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar acetato de 3-buten-1-ilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 12,9 g (82 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,04 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 4,11 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,77 (m, 1H).

20 A una solución de acetato de 3-buten-1-ilo (5,7 g, 50 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió ácido m-cloroperoxisbenzoico (12,9 g, 75 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (4:1 de hexanos:acetato de etilo) para producir acetato de 3,4-epoxibutan-1-ilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 3,8 g (58 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,78-1,88 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 4,18 (t, 1H, J = 6,6 Hz).

25 A una solución de acetato de 3,4-epoxibutan-1-ilo (3,9 g, 29 mmol) en DMF (50 ml) se añadió ftalimida potásica (6,47 g, 35 mmol). Después, la mezcla agitada se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se extrajo repetidamente con agua. Después, la fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar N-(3-hidroxibutan-4-il-1-acetato)-ftalimida en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento de 1,65 g (20 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,69-1,88 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,90 (m, 1H (OH)), 3,79 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,03 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,83 (m, 2H). EM m/z 300 (M+Na).

35 A una solución de la N-(3-hidroxibutan-4-il-1-acetato)-ftalimida proporcionada (554 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió imidazol (150 mg, 2,2 mmol) y cloruro de t-butildimetilsililo (310 mg, 2,05 mmol). Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió diclorometano (50 ml) a la reacción, y la mezcla se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dejar un residuo oleoso de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (3:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-4-il-1-acetato)-ftalimida con un rendimiento de 570 mg (73 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,04 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 3,68 (dd, 1H, J = 8,1, 6,5 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 8,1, 6,2 Hz), 4,15 (m, 3H), 7,71 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

45 A una solución agitada a -78 °C de la N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-4-il-1-acetato)-ftalimida proporcionada (670 mg, 1,71 mmol) en THF (20 ml) se añadió DIBAL-H (5,1 ml de una solución 1,0 M en hexanos, 5,1 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos, después se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se añadieron acetato de etilo (20 ml) y HCl 1 N (2 ml). Después, la mezcla se agitó en un embudo de separación para acelerar la clarificación de las capas, después, las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, después las fracciones orgánicas combinadas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después, las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-ol-4-il)-ftalimida en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 465 mg (78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,02 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,71-1,82 (m, 2H), 2,11 (m, 1H (OH)), 3,76 (m, 4H), 4,28 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

55 A una solución de N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-ol-4-il)-ftalimida (160 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió Peryodinano de Dess-Martin (212 mg, 0,5 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

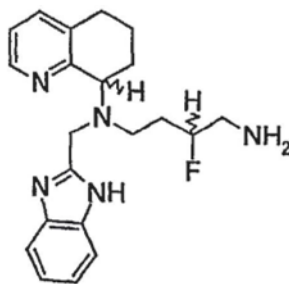
30 minutos. Se añadió una solución al 5 % de tiosulfato sódico (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) junto con 20 ml más de diclorometano. Después, la mezcla se agitó rápidamente durante 20 minutos, y las capas acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-al-4-il)-ftalimida en forma de un aceite de color amarillo, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,02 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 2,61 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 9,81 (m, 1H).

A una solución de N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-al-4-il)-ftalimida (0,4 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-il]metil]-amina (151 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (170 mg, 0,8 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), y las capas acuosa y orgánica se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (3 % de metanol en diclorometano) para proporcionar [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-3-(t-butildimetilsiloxi)-4-il)-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 224 mg (79 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,25 (s, 3H), -0,23 (s, 3H), 0,69 (s, 9H), 1,44-1,63 (m, 4H), 1,68 (s, 9H), 2,00 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 3H), 3,48-3,62 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,72 (m, 1H, J = 15,3 Hz), 6,95 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,67 (m, 3H), 7,77 (m, 3H), 8,44 (m, 1H).

A una solución de [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(H-ftalimidil)-butan-3-(t-butildimetilsiloxi)-4-il)-amina (170 mg, 0,24 mmol) en THF (8 ml) se añadió HCl 1 N (2 ml). Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, se añadió diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Después de la separación de las capas acuosa y orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo espumoso, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar (1-H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-(H-ftalimidil)-butan-3-ol-4-il)-amina en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 73 mg (49 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,50-1,59 (m, 2H), 1,70-2,07 (m, 5H), 2,21 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,78-3,94 (m, 2H), 4,00-4,22 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,68 (s a, 1H (NH)), 7,71 (m, 3H), 7,81 (m, 3H), 8,21 y 8,42 (d, total de 1H, J = 4,9, 5,1 Hz, respectivamente).

A una solución de (1-H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(H-ftalimidil)-butan-3-ol-4-il)-amina (73 mg, 0,147 mmol) en etanol deuterado (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,07 ml, 1,5 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 60 minutos. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (5 ml). Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo espumoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 % de metanol, 0,5 % de hidróxido de amonio en diclorometano) para proporcionar (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-aminobutan-3-ol-4-il)-amina (**COMPUESTO 47** - mezcla diastereomérica) en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 22 mg (41 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,35 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,54-2,99 (m, 5H), 3,57 y 3,84 (m, total de 1H), 3,94 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,01 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,13 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,42 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,57 (m, 2H), 8,46 y 8,56 (d, total de 1H, J = 3,6, 3,6 Hz, respectivamente); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,57, 22,25, 29,33, 31,52, 32,30, 46,46, 47,69, 48,69, 49,91, 62,15, 62,67, 70,11, 74,23, 122,33, 122,67, 122,99, 135,61, 138,21, 146,93, 147,29, 141,15, 154,89. EN-EM m/z 366 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₇N₅O•0,4CH₂Cl₂: C, 64,35; H, 7,01; N, 17,53. Encontrado: C, 64,16; H, 7,20; N, 17,22.

Ejemplo 48

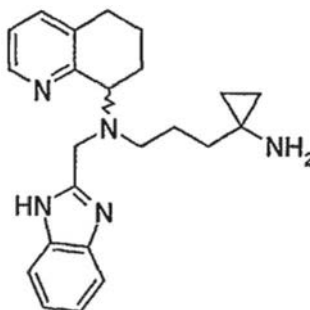


COMPUESTO 48: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-3-fluoro-butan-4-il)-amina.

A una solución a 0 °C de (1-H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-3-ol-4-il)-amina (81 mg, 0,163 mmol (preparación descrita anteriormente)) en diclorometano (5 ml) en un tubo de ensayo de polietileno en una atmósfera de nitrógeno se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,065 ml, 0,5 mmol). La mezcla se agitó, calentando gradualmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Después, las capas acuosa y orgánica se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar (1-H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-3-fluoro-butan-4-il)-amina en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 55 mg (67 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,69 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 4H), 2,75-2,88 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 4,02-4,20 (m, 4H), 5,01 y 5,08 (m, total de 1H), 7,13 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,59-7,73 (m, 4H), 7,89 (m, 1H), 8,78 (m, 1H).

A una solución de (1-H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-3-fluorobutan-4-il)-amina (55 mg, 0,110 mmol) en etanol deuterado (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,07 ml, 1,5 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 60 minutos. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (5 ml). Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo espumoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 % de metanol, 0,5 % de hidróxido de amonio en diclorometano) para proporcionar (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-amino-3-fluorobutan-4-il)-amina (**COMPUESTO 48** - mezcla diastereomérica) en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 16 mg (40 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,73 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,61-2,86 (m, 6H), 4,00 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,05 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,17 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,47 y 4,53 (m, total de 1H), 7,14-7,22 (m, 4H), 7,42 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,58 (s a, 1H (NH)), 8,58 (d, 1H, J = 4,5 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,73 y 23,83 (d, total de 1C, J_{C-F} = 23 Hz), 29,30, 29,54, 30,73, 39,09, 45,92 y 46,60 (total de 1C), 47,35, 50,10 y 62,23 (d, total de 1C, J_{C-F} = 27 Hz), 92,65 y 95,11 (d, total de 1H, J_{C-F} = 167 Hz), 115,38, 122,08, 122,73, 129,19, 131,29, 135,07, 137,82, 137,98, 146,99, 147,11, 156,49, 157,65. EN-EM m/z 368 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₆N₅F•0,1CH₂Cl₂•0,2C₆H₁₂: C, 68,19; H, 7,34; N, 17,83. Encontrado: C, 67,82; H, 7,14; N, 17,66.

Ejemplo 49



COMPUESTO 49: Preparación de [3-(1-amino-ciclopropil)-propil]-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

Preparación de éster etílico del ácido 1-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (Wentland, M.P.; Perni, R.B.; Dorff, P.H.; Rake, J.B. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1694-1697):

A una suspensión de ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (998 mg, 9,87 mmol) en EtOH (25 ml), enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota SOCl₂ (2,0 ml, 27 mmol) durante 10 minutos. La solución resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, después se evaporó a presión reducida, dando el éster en forma de un aceite de color pardo claro.

Este material se disolvió en EtOAc (25 ml) y se añadió gota a gota una solución de KHCO₃ (1,51 g, 15,1 mmol) en H₂O (9 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de Boc₂O (2,97 g, 13,6 mmol) en EtOAc (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/hexano, 1:3) dio la amina protegida en forma de un sólido de color pardo claro (1,27 g, 5,54 mmol, 56 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,08-1,18 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,44 (s, 9H), 1,46-1,53 (m, 2H), 4,14 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 5,13 (s a, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (1-hidroximetil-ciclopropil)-carbámico:

A una solución del éster (1,18 g, 5,15 ml) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una

solución de LiBH_4 (200 mg, 9,2 mmol) en THF (10 ml) durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas, después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de HOAc al 50 % hasta que cesó el desprendimiento de gas (aprox. 8 ml). La suspensión de color blanco resultante se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con Et_2O (30 ml). La solución orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso al 15 % (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc /hexano, 1:1) dio el alcohol en forma de un sólido de color blanco (592 mg, 3,16 mmol, 61 %).² RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,81 (s, 4H), 1,43 (s, 9H), 3,52 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 5,12 (s a, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (1-formil-ciclopropil)-carbámico:

A una solución del alcohol (389 mg, 2,08 mmol) en CH_2Cl_2 (11 ml), enfriada a 0 °C, se añadieron tamices moleculares 3Å secos y picados (1,05 g), NMO (382 mg, 3,26 mmol) y TPAP (76 mg, 0,22 mmol). La mezcla de color negro se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos más. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se enjuagó a través de una columna corta de sílice, enjuagando con EtOAc . El material que contenía el producto se concentró a presión reducida, dando el aldehído en forma de un sólido de color blanco (345 mg, 1,86 mmol, 90 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,27-1,37 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 5,22 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H).

Preparación de éster etílico del ácido (E)-3-(1-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-acrílico:

Se añadió gota a gota fosonoacetato de trietilo (0,62 ml, 3,13 mmol) a una suspensión de NaH al 60 % en aceite mineral (120 mg, 3,00 mmol) en THF (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se enfrió a 0 °C durante la adición gota a gota de una solución del aldehído (463 mg, 2,50 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después se calentó a reflujo durante 1 hora. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 ml), las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 2). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc /hexano, 1:1) dio el éster insaturado en forma de un sólido de color amarillo pálido (539 mg, 2,11 mmol, 84 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,11-1,18 (m, 2H), 1,24-1,29 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 4,17 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,02 (s a, 1H), 5,84 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz).

Preparación de éster etílico del ácido 3-(1-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-propiónico:

Una solución del éster insaturado (495 mg, 1,94 mmol) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó (globo de H_2) sobre Pd al 10 %/C (25 mg, 0,023 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró mediante succión a través de Celite, lavando con EtOAc , y la evaporación del filtrado a presión reducida dio el éster saturado en forma de un aceite incoloro (500 mg, 1,94 mmol, 100 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,61-0,65 (m, 1H), 0,73-0,78 (m, 1H), 0,91 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 1,25 (td, 3H, $J = 7,1$, 1,4 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 2,44 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,12 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [1-(3-hidroxi-propil)-ciclopropil]-carbámico:

Se añadió LiBH_4 (70 mg, 3,2 mmol) a una solución del éster (500 mg, 1,94 mmol) en THF (8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas, después se inactivó mediante la adición gota a gota de un HOAc acuoso al 50 % hasta que cesó el desprendimiento de gas (aprox. 2 ml). La suspensión se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con Et_2O , (15 ml). La solución orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (hexano/ EtOAc , 2:1; aumentado a 1:1) dio el alcohol en forma de un aceite incoloro (164 mg, 0,77 mmol, 40 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,55-0,62 (m, 2H), 0,69-0,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,52-1,72 (m, 4H), 2,10 (s a, 1H), 3,64 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 4,96 (s a, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {1-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-propil]-ciclopropil}-carbámico:

A una solución del alcohol (160 mg, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml), enfriada a 0 °C, se añadieron tamices moleculares 3Å secos y picados (374 mg), NMO (125 mg, 1,07 mmol) y TPAP (26 mg, 0,07 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 25 minutos, después a temperatura ambiente durante 15 minutos más. La reacción se diluyó con EtOAc (8 ml) y la mezcla se enjuagó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con EtOAc . La retirada del disolvente a presión reducida dio el aldehído en forma de un aceite de color amarillo pálido (123 mg, 78 %).

Una solución de este material (120 mg, 0,56 mmol) y 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (90 mg, 0,61 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. Se añadió NaBH_4 (35 mg, 0,93 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se recogió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 19:1:0,1) dio la amina secundaria en forma de un acetite de color naranja (51 mg, 0,15 mmol, 26 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,57-0,63 (m, 2H), 0,69-0,76 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,56-1,80 (m, 5H), 1,80-2,06 (m, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,68-2,87 (m, 4H), 3,77 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 5,16 (s a, 1H), 7,06 (dd, 1H, $J = 7,7$, 4,7 Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz).

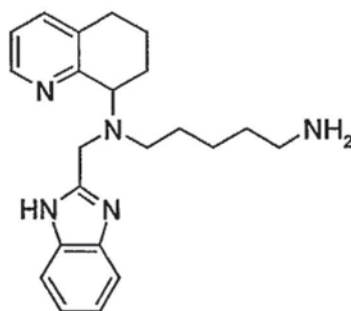
Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[3-(1-*terc*-butoxicabonilamino-ciclopropil)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico:

Una solución de la amina secundaria (51 mg, 0,147 mmol), 2-cloro-metilbencimidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (47 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,04 ml, 0,2 mmol) y KI (5 mg, 0,03 mmol) en CH₃CN (0,8 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 19:1:0,1) dio la amina terciaria en forma de una espuma de color naranja pálido (60 mg, 0,104 mmol, 71 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,30-0,46 (m, 2H), 0,48-0,63 (m, 2H), 1,29-1,50 (m, 11H), 1,60-1,76 (m, 12H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,72-2,87 (m, 2H), 4,26 (dd, 1H, J = 9,5, 6,5 Hz), 4,50 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 5,10 (s a, 1H), 6,98 (dd, 1H, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H, J = 6,2, 3,2 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 6,0, 3,0 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

Preparación del COMPUESTO 49:

A una solución de la amina terciaria (57,6 mg, 0,100 mmol) en HOAc glacial (1,0 ml) se añadió una solución saturada de HBr en HOAc (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se añadió Et₂O (5 ml). El sólido se lavó con Et₂O (1 ml x 2), después se machacó con una espátula mientras se ponía en Et₂O (~2 ml). El precipitado resultante se lavó con Et₂O (1 ml x 2), después se secó a presión reducida, proporcionando el **COMPUESTO 49** en forma de un polvo de color naranja (65,7 mg, 0,091 mmol, 91 %). RMN ¹H (D₂O) δ 0,63-0,68 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 2H), 1,46-1,67 (m, 4H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 2H), 4,39 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,47-4,56 (m, 2H), 7,59 (dd, 2H, J = 6,2, 3,2 Hz), 7,79 (dd, 2H, J = 6,2, 3,2 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 7,8, 6,0 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,4 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 9,6, 20,4, 24,3, 27,6, 31,8, 34,3, 48,0, 51,8, 60,5, 114,3, 125,9, 126,9, 131,0, 139,3, 140,6, 148,1, 151,2, 151,7. EN-EM *m/z* 376 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₅·3,1HBr·1,5C₂H₄O₂·0,2H₂O: C, 43,37; H, 5,39; N, 9,73; Br, 34,40. Encontrado: C, 43,26; H, 5,67; N, 9,64; Br, 34,68.

Ejemplo 50



COMPUESTO 50: (1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(5-aminopent-1-il)-amina (sal bromhidrato)

A una solución agitada de [1-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (188 mg, 0,455 mmol) y diisopropiletilamina (0,26 ml < 1,49 mmol) en CH₃CN se añadió 5-bromovaleronitrilo (0,12 ml, 1,03 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 47 horas, tiempo después del cual, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de la retirada de los volátiles a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). La solución se lavó con salmuera (3 x 15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite en bruto de color naranja (306 mg). La purificación de este aceite por cromatografía en columna (DE 1,75 cm, 14 g de sílice, 40:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH) proporcionó la amina terciaria purificada (110 mg, 50 %).

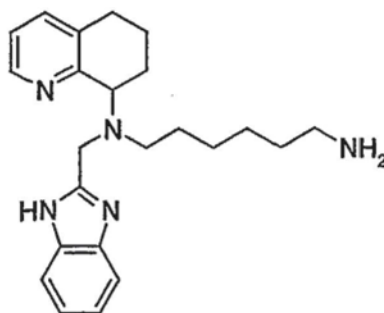
La amina anterior (110 mg) se disolvió en CH₃OH saturado con amoníaco (12 ml) y se trató con níquel Raney (410 mg). La mezcla se agitó en un hidrogenador Parr a 0,34 MPa (50 psi) de H₂ durante 20 horas, tiempo después del cual la mezcla se filtró a través de celite y se concentró para dar un aceite en bruto de color amarillo-naranja (124 mg).

La amina anterior (124 mg) se disolvió en HCl 4 N (2 ml) y se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con NaOH 10 N (pH final > 13). Esta fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar una espuma en bruto de color pardo (83 mg). La purificación de esta espuma por cromatografía radial sobre gel de sílice (40:1:1 de CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) proporcionó la base libre pura (38 mg, 46 % en dos etapas).

Usando el Procedimiento general D: La conversión la base libre anterior (38 mg) en la sal bromhidrato dio el

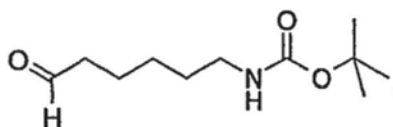
COMPUESTO 50 en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 76 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,14-1,28 (m, 2H), 1,39-1,57 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 1H), 2,73-2,90 (m, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz), 4,47-4,57 (m, 2H), 7,60 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 7,80 (dd, 2H, $J = 6,2, 3,1$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 7,9, 6,0$ Hz), 8,31 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 8,62 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,40, 23,88, 26,92, 27,63, 27,87, 39,68, 48,51, 52,09, 60,86, 114,26 (2 carbonos), 125,85, 126,83 (2 carbonos), 131,17, 139,29, 140,47, 147,92 (2 carbonos), 151,48, 152,00. EN-EM m/z 364 (M+H) Anal Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3,1\text{HBr} \cdot 2,6\text{H}_2\text{O}$: C, 39,97; H, 5,69; N, 10,59; Br, 37,46. Encontrado: C, 39,96; H, 5,64; N, 10,62; Br, 37,36.

Ejemplo 51



COMPUESTO 51: (1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-(6-aminohe-1-il)-amina (sal bromhidrato)

Preparación de N-(*terc*-butoxicarbonil)-6-amino-1-hexanal:



Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,155 g, 5,29 mmol) a una solución de 6-amino-1-hexanol (541 mg, 4,62 mmol) y diisopropiletilamina (0,25 ml) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, tiempo después del cual, los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se retiró en un evaporador rotatorio para dejar un aceite en bruto de color amarillo (1,090 g).

Un poco del aceite obtenido anteriormente (220 mg, 1,01 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (455 mg, 1,07 mmol). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se trató con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20 % p/v (ac). Las fases se separaron después de 10 minutos, y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20 % p/v (1 x 12 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 12 ml) y salmuera (1 x 12 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se retiró a presión reducida para dar un aceite en bruto incoloro (172 mg). Este aceite se purificó por cromatografía en columna (DE 1,75 cm, 14 g de sílice, 4:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar 31 mg del intermedio deseado (14 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,29-1,50 (m, 13H), 1,63 (pent., 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,42 (td, 2H, $J = 7,2, 1,6$ Hz), 3,06-3,12 (m, 2H), 4,57 (s a, 1H), 9,74 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B: A una solución agitada de [1-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amina (62 mg, 0,150 mmol) y N-(*terc*-butoxicarbonil)-6-amino-1-hexanal (31 mg, 0,144 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (66 mg, 0,311 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas para proporcionar un aceite en bruto de color amarillo (91 mg).

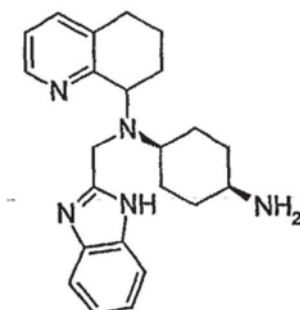
Este aceite (91 mg) se disolvió en HCl 4 N (2 ml) y se calentó a 50 °C. Después de 4 horas, la reacción se dejó enfriar. La reacción se basificó con NaOH 10 N (pH final > 13) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (8 x 7 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó en un evaporador rotatorio para dar 52 mg de una base libre en forma de un aceite en bruto de color amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (40:1:1 de CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) para dar 36 mg de un película de color amarillo (rendimiento del 66 % en dos etapas).

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre anterior (36 mg) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 51** en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 84 %).

RMN ^1H (D_2O) δ 1,13-1,23 (m, 4H), 1,31-1,56 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,85 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,97-3,04 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz), 4,48-4,59 (m, 2H), 7,61 (dd, 2H, $J = 6,1, 3,1$ Hz), 7,80 (dd, 2H, $J = 6,1, 3,0$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 7,7, 5,9$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,62 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,39, 20,45, 25,81, 26,41, 27,07, 27,64, 28,14,

39,74, 48,67, 52,22, 60,95, 114,24 (2 carbonos), 125,86, 126,88 (2 carbonos), 131,01, 139,21, 140,49, 147,99, 151,55, 152,12. EN-EM m/z 378 (M+H). Anal. Calc. para $C_{23}H_{31}N_5 \cdot 3,1HBr \cdot 1,9H_2O$: C, 41,69; H, 5,77; N, 10,57; Br, 37,38. Encontrado: C, 41,77; H, 5,60; N, 10,60; Br, 37,36.

5 Ejemplo 52



COMPUESTO 52: Preparación de N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*cis*-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de 4-[N-(*terc*-butiloxicarbonil)]amino-ciclohexanona:

Una solución de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (2,67 g, 1,14 mol) en NaOH 1 N (40 ml) se lavó con $CHCl_3$ (40 ml), CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar la base libre deseada (0,43 g) en forma de un sólido de color blanco. A una suspensión de *trans*-4-aminociclohexanol (0,43 g, 4,09 mmol) en THF (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,89 g, 4,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

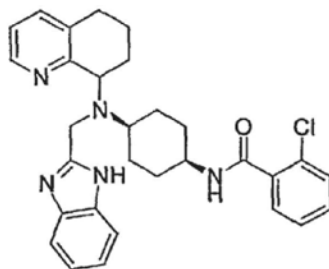
A una suspensión del alcohol anterior (~3,7 mmol) y tamices moleculares 3 Å en polvo (0,90 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (0,696 g, 5,95 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (0,089 g, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna a través de un lecho de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,670 g, al 84 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,45 (s a, 9H), 1,64-1,73 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 4H), 3,89-3,95 (m, 1H), 4,50 (s a, 1H, NH).

Seguendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (195 mg, 1,32 mmol) y 4-[N-(*terc*-butiloxicarbonil)]amino-ciclohexanona (293 mg, 1,38 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (392 mg, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y la fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar la amina secundaria deseada en forma de una mezcla de diastereómeros (520 mg). Los diastereómeros se separaron y se purificaron por cromatografía en columna con gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH, 96:4) para dar un diastereómero superior menos polar (179 mg, 39 %) y uno inferior más polar (107 mg, 23%), cada uno en forma de un aceite de color naranja.

Seguendo el Procedimiento general para N-alquilación: A una solución agitada del diastereómero superior menos polar anterior (179 mg, 0,52 mmol) en CH_3CN (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,04 mmol), KI (24 mg, 0,14 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)bencimidazol (149 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h, después se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación del aceite resultante de color pardo por cromatografía en columna con gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH, 96:4) proporcionó la *cis*-1,4-diamina alquilada deseada, éster *terc*-butilico del ácido N^1 -(1-*terc*-butoxicarbonil-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*cis*-1,4-diamin-4-carboxílico, (142 mg, 47%) en forma de un aceite de color amarillo.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (72 mg, 0,13 mmol) en la sal bromhidrato con retirada simultánea del grupo protector *N-terc*-butoxicarbonilo, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 52** (67 mg, 82 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (D_2O) δ 1,66-1,81 (m, 4H), 1,85-2,08 (m, 4H), 2,11-2,18 (m, 3H), 2,42-2,47 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,60 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 7,59 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 7,76 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J = 7,8, 6,3$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,79, 23,38, 24,33, 25,64, 27,55, 27,70, 27,90, 43,83, 46,55, 58,06, 59,77, 114,25, 125,82, 127,02, 130,95, 139,12, 140,53, 147,99, 151,38, 152,14. EN-EM m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para $C_{23}H_{29}N_5 \cdot 2,9HBr \cdot 2,5H_2O$: C, 42,16; H, 5,68; N, 10,69; Br, 35,37. Encontrado: C, 42,55; H, 5,43; N, 10,31; Br, 35,28.

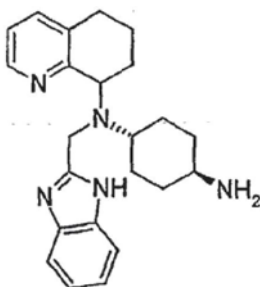
Ejemplo 53



5 **COMPUESTO 53:** Preparación de N-[4-cis-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-ciclohexil]-2-cloro-benzamida (sal bromhidrato)

- Una solución la amina diprotectada anterior, éster *terc*-butílico del ácido *N*¹-(1-*terc*-butoxicarbonil-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*cis*-1,4-diamin-4-carb
- 10 oxílico, (véase **COMPUESTO 52**) (70 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂/TFA (1:1,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, la reacción se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y NaOH 1 N (15 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. A una solución de la amina en bruto resultante (32 mg) CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió Et₃N (0,045 ml, 0,32 mmol) y cloruro de 2-clorobenzoilo (0,030 ml, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se
- 15 diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación de la espuma en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice gel (placa de 1 mm, 100:1:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó la amida del título (23 mg, 37 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color amarillo.
- 20 Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (23 mg, 0,045 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 53** (27 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (D₂O) δ 1,44-1,62 (m, 4H), 1,74-1,97 (m, 4H), 2,04-2,21 (m, 3H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 2H), 3,98-3,99 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,55-4,60 (m, 1H), 4,58 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,60 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,75 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 7,8, 6 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 5,7 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,78, 23,87, 25,39, 27,11, 27,59,
- 25 28,54, 28,92, 44,11, 45,77, 59,89, 60,00, 114,24, 125,83, 127,07, 127,73, 128,61, 130,18, 130,88, 131,89, 135,36, 139,08, 140,55, 148,01, 151,94, 152,11, 170,46. EN-EM *m/z* 514 (M+H). Anal. Calc. para C₃₀H₃₂N₅OCl•2,2HBr•1,9H₂O: C, 49,61; H, 5,27; N, 9,64; Br, 24,20. Encontrado: C, 49,65; H, 5,22; N, 9,50; Br, 24,17.

30 **Ejemplo 54**

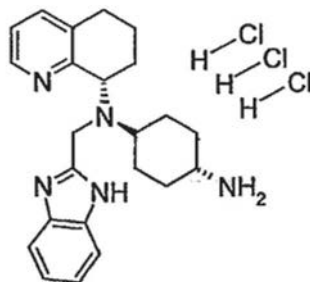


35 **COMPUESTO 54:** Preparación de N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (sal bromhidrato)

- Siguiendo el Procedimiento general para N-alkilación: A una solución agitada del diastereómero inferior más polar anterior (véase **COMPUESTO 52**) (107 mg, 0,31 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,63 mmol), KI (14 mg, 0,08 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)benzimidazol (106 mg, 0,40 mmol) y la
- 40 mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h. La purificación del aceite de color pardo resultante por cromatografía en columna con gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:4:0 después 95:4:1) seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 50:1:1) proporcionó la *trans*-1,4-diamina alquilada deseada (44 mg, 25 %) en forma de un aceite transparente.
- 45 Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (31 mg, 0,054 mmol) en la sal bromhidrato con retirada simultánea del grupo protector *N-terc*-butoxicamóilo, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 54** (32 mg, 90%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,40-1,61 (m, 4H), 1,86-2,30 (m, 7H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J =

16,8 Hz), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,57 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 7,60 (dd, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,77 (dd, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 7,8, 6$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,73, 24,05, 27,54, 27,62, 29,60, 29,74, 29,85, 44,06, 49,58, 58,80, 59,30, 114,25, 125,80, 126,97, 131,03, 139,10, 140,46, 147,96, 151,62, 152,09. EN-EM m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OBr} \cdot 2,1\text{H}_2\text{O}$: C, 42,11; H, 5,56; N, 10,67; Br, 36,54. Encontrado: C, 42,24; H, 5,60; N, 10,51; Br, 36,50.

Ejemplo 55



COMPUESTO 55: Preparación de N^1 -((1H-benzimidazol-2-yl)metil)- N^2 -((S)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-yl)-*trans*-ciclohexano-1,4-diamina (sal clorhidrato)

A una solución de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (10,0 g, 65,9 mmol) y trietilamina (18,4 ml, 132,0 mmol) en tetrahidrofurano (132 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (15,31 g, 70,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 17 h, momento en el que se añadió acetato de etilo (250 ml). La solución se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido (4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico en forma de un sólido de color blanco (13,82 g, 97 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,09-1,25 (m, 2H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,94-2,03 (m, 4H), 3,42 (s a, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H).

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico (5,80 g, 26,9 mmol) en cloruro de metileno seco (67 ml) se añadió, en orden, tamices moleculares 3 Å activados (6,54 g), N-óxido de 4-metilmorfolina (5,04 g, 43,0 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (380 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno y después la mezcla se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionó éster *tert*-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico en forma de un sólido de color blanco (5,52 g, 96 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,64-1,74 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 4H), 3,97 (s a, 1H), 4,40 (s a, 1H).

Se añadieron ácido acético (2,9 ml, 50,7 mmol), éster *tert*-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (4,32 g, 20,2 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (7,56 g, 35,7 mmol) a una solución de (S)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamina (2,86 g, 19,3 mmol) en tetrahidrofurano (78 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3,5 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (500 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (600 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La mezcla de isómeros en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol/cloruro de metileno (4:96) para proporcionar el isómero *trans*, éster *tert*-butílico del ácido [4-((S)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-*trans*-ciclohexil]-carbámico, en forma de un sólido de color blanco (2,01 g, 30 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,06-1,39 (m, 4H), 1,69 (s, 9H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,90-2,14 (m, 5H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,56-2,71 (m, 1H), 2,72-2,88 (m, 2H), 3,43 (s a, 1H), 3,92 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 4,39 (s a, 1H), 7,04 (dd, 1H, $J = 7,9, 4,5$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz).

La pureza enantiomérica de éster *tert*-butílico del ácido [4-((S)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-*trans*-ciclohexil]-carbámico se determinó que era 95 % por HPLC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2); Columna: ChiralPak AD, 2,1 cm x 100 cm; Fase móviles: A = 90:10 de hexanos/isopropanol con 0,1 % de TFA, B = isopropanol; Isocrático: 90 % de A, 10 % de B; Tiempo de ejecución total: 25 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; Temperatura: 10 °C; Detector: UV @ 254 nm; Volumen de inyección: 30 μl .

Tiempo de retención del enantiómero S = 5,3 min.

Tiempo de retención del enantiómero R = 8,1 min.

A una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido [4-((S)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-*trans*-ciclohexil]-carbámico (1,95 g, 5,64 mmol) en acetonitrilo seco (60 ml) se añadió éster *tert*-butílico del ácido 2-clorometil-benzoimidazol-1-carboxílico (1,65 g, 6,20 mmol), diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,4 mmol) y yoduro potásico (100 mg, 0,60 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 días en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró, se disolvió en cloruro de metileno (80 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (80 g) con metanol/cloruro de metileno (4:96) para proporcionar éster *terc*-butilíco del ácido 2-[[[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-*trans*-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,82 g, 56 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,09 (s a, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,68 (s, 9H), 1,83-2,14 (m, 6H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 1H), 3,32 (s a, 1H), 4,30 (s a, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,75-6,89 (m, 1H), 7,00-7,13 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 1H), 8,32 (s a, 1H).

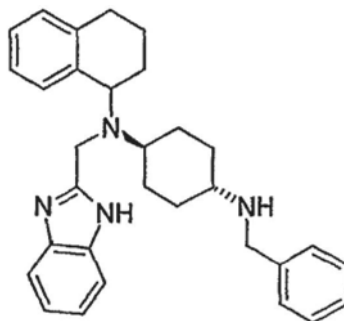
Se disolvió éster *terc*-butilíco del ácido 2-[[[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-*trans*-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en ácido acético (15 ml) y se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 10 min. La mezcla se agitó durante 1,75 h más, después se diluyó con ácido acético (15 ml). La solución de ácido acético se añadió gota a gota, durante 40 min, a un matraz agitado rápidamente de éter dietílico (300 ml) donde se formó un precipitado esponjoso de color blanco. La mezcla de éter se dejó asentar y se decantó. La suspensión se lavó con éter (4 x 300 ml) y después el precipitado se recogió en una frita de vidrio y se enjuagó concienzudamente con éter. La frita se puso en un horno de vacío (40 °C) durante 18 h para proporcionar el **COMPUESTO 55** en forma de un sólido de color beige (1,36 g, 79 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,34-1,52 (m, 2H), 1,57 (c d, 2H, $J = 12,3, 2,4$ Hz), 1,77-1,92 (m, 1H), 1,97-2,21 (m, 6H), 2,24-2,42 (m, 1H), 2,82 (tt, 1H, $J = 11,6, 3,1$ Hz), 3,09 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz), 3,13 (tt, 1H, $J = 11,7, 3,6$ Hz), 4,38 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,51 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 3H), 8,23 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,54 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,70, 24,04, 27,51, 27,62, 29,62, 29,67, 29,85, 44,05, 49,60, 58,74, 59,42, 114,30 (2C), 125,64, 126,63 (2C), 131,62, 139,11, 140,28, 147,65, 151,75, 152,19. EN-EM m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{Et}_2\text{O}$: C 52,47, H 7,22, N 12,86, Cl 19,52. Encontrado: C 52,46, H 6,97, N 12,85, Cl 19,56.

La pureza enantiomérica del **COMPUESTO 55** se determinó que era del 97 % mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2); Columna: ChiralPak AD, 2,1 cm x 100 cm; Fase móviles: A = 90:10 de hexanos/isopropanol con 0,1 % de DEA, B = isopropanol; Isocrático: 70 % de A, 30 % de B; Tiempo de ejecución total: 20 min; Velocidad de flujo: 0,6 ml/min; Temperatura: 5 °C; Detector: UV @ 270 nm; Volumen de inyección: 20 μl .

Tiempo de retención del enantiómero S = 11,1 min.

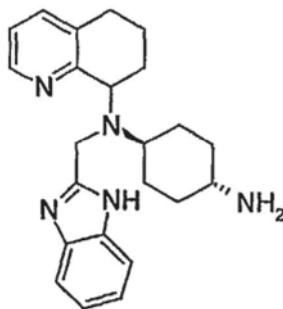
Tiempo de retención del enantiómero R = 8,8 min.

Ejemplo 56



COMPUESTO 56: Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- N^2 -bencil-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina:



Preparación de *N-terc*-butoxicarbonil-*trans*-1,4-ciclohexanodiamina (Smith, J.; Liras, J.L.; Schneider, S.E.; Anslyn, E.J. *Org. Chem.* 1996, **61**, 8811-8818):

A una solución de *trans*-1,4-ciclohexanodiamina (8,01 g, 70,1 mmol) en CHCl_3 (230 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,67 g, 35,1 mmol) en CHCl_3 (50 ml) mediante una bomba de jeringa durante un periodo

de 6 horas. La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas más, después se concentró al vacío y se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó Na_2CO_3 acuoso saturado (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (5,30 g, 71 % basado en Boc_2O) en forma de un sólido de color blanco.

Siguiendo el Procedimiento general para Aminación reductora B: A una solución agitada de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (3,04 g, 20,65 mmol) y N-*tert*-butoxicarbonil-*trans*-1,4-ciclohexanodiamina (4,42 g, 20,65 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió AcOH (3 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,69 g, 26,85 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0 después 94:5:1) proporcionó la amina deseada (3,79 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

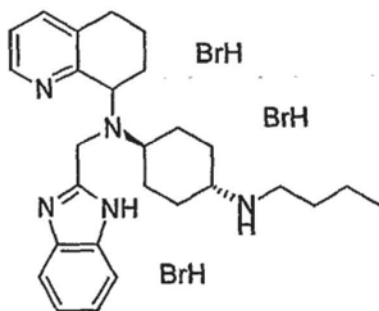
Siguiendo el procedimiento general para N-alquilación: A una solución agitada de la *trans*-1,4-diamina anterior (3,79 g, 11,0 mmol) en CH_3CN (55 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml, 19,7 mmol), KI (91 mg, 0,55 mmol) y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)bencimidazol (2,93 g, 11,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La purificación de la espuma resultante de color naranja mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0 después 94:5:1) proporcionó la amina alquilada deseada (3,28 g, 52%) en forma de una espuma de color amarillo.

La espuma de color amarillo del aceite anterior (3,28 g, 5,70 mmol) se disolvió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:1, 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, la reacción se concentró y se diluyó con CH_2Cl_2 (80 ml) y NaOH 1 N (75 ml). La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,97 g, 92%) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,92-1,10 (m, 2H), 1,21-1,28 (m, 2H), 1,45-1,58 (m, 4H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 1H), 2,17-2,35 (m, 1H), 2,39-2,59 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H, $J = 9, 6$ Hz), 4,19 (s, 2H), 7,14-7,21 (m, 4H), 7,43 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,55-7,62 (m, 2H), 8,60 (d, 1H, $J = 6$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,85, 27,32, 29,31, 29,84, 30,97, 45,61, 50,03, 56,58, 62,37, 110,77, 118,96, 121,36, 122,23, 134,74, 137,52, 146,34, 158,32, 158,60.

A una solución agitada de N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (140 mg, 0,37 mmol) en MeOH seco (3 ml) se añadió benzaldehído (0,038 ml, 0,37 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, se analizó por RMN ^1H y se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml) y CH_2Cl_2 (0,8 ml). A esta solución se añadió borohidruro sódico (28 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. (véase el Procedimiento general B). La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice gel (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, elusión en gradiente de 100:1:1 a 20:1:1) proporcionó la amina libre (119 mg, 69 %) en forma de un aceite transparente.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (119 mg, 0,26 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 56** (149 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,44-1,60 (m, 4H), 1,79-1,93 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,14-2,32 (m, 5H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,42 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,55 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 7,41-7,47 (m, 5H), 7,59 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz); 7,76 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J = 8,1, 6,3$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,72, 24,03, 27,54, 27,61, 28,08, 28,35, 29,71, 44,01, 48,93, 56,04, 58,79, 59,32, 114,24, 125,80, 126,95, 129,72, 130,04, 131,06, 131,31, 139,10, 140,46, 147,95, 151,56, 152,03. EN-EM m/z 466 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C, 48,41; H, 5,69; N, 9,41; Br, 32,20. Encontrado: C, 48,65; H, 5,92; N, 9,32; Br, 31,97.

Ejemplo 57



COMPUESTO 57: Preparación de *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-butil-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (sal bromhidrato).Preparación de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*trans*-1,4-ciclohexanodiamina^{ref}

^{ref}Smith, J.; Liras, J.L.; Schneider, S.E.; Anslyn, E. Solid and Solution Phase Organic Syntheses of Oligomeric Thioureas J. Org. Chem. 1996, 61,8811-8818.

A una solución de *trans*-1,4-ciclohexanodiamina (8,01 g, 70,1 mmol) en CHCl₃ (230 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,67 g, 35,1 mmol) en CHCl₃ (50 ml) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 6 horas. La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas más, después se concentró a presión reducida y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto deseado (5,30 g, 71 % basado en Boc₂O) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina

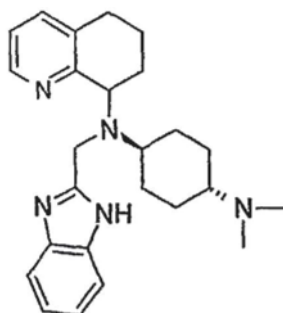
Siguiendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (3,04 g, 20,65 mmol) y *N*-*terc*-butoxicarbonil-*trans*-1,4-ciclohexanodiamina (4,42 g, 20,65 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió AcOH (3 ml) y NaBH(OAc)₃ (5,69 g, 26,85 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:4:0 después 94:5:1) proporcionó la amina deseada (3,79 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

Siguiendo el procedimiento general para *N*-alquilación: A una solución agitada del éster *terc*-butilico del ácido [4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-*trans*-ciclohexil]-carbámico anterior (3,79 g, 11,0 mmol) en CH₃CN (55 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,5 ml, 19,7 mmol), KI (91 mg, 0,55 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)bencimidazol (2,93 g, 11,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche, se enfrió, se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (75 ml). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de la espuma resultante de color naranja mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:4:0 después 94:5:1) proporcionó la amina alquilada deseada (3,28 g, 52%) en forma de una espuma de color amarillo.

La espuma de color amarillo anterior (3,28 g, 5,70 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂/TFA (1:1, 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, la reacción se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ (80 ml) y NaOH 1 N (75 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (1,97 g, 92%) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,92-1,10 (m, 2H), 1,21-1,28 (m, 2H), 1,45-1,58 (m, 4H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 1H), 2,17-2,35 (m, 1H), 2,39-2,59 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H, J = 9,6 Hz), 4,19 (s, 2H), 7,14-7,21 (m, 4H), 7,43 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,55-7,62 (m a, 2H), 8,60 (d, 1H, J = 6 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,85, 27,32, 29,31, 29,84, 30,97, 45,61, 50,03, 56,58, 62,37, 110,77, 118,96, 121,36, 122,23, 134,74, 137,52, 146,34, 158,32, 158,60.

A una solución agitada de *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (0,0753 g, 0,20 mmol) en MeOH anhidro (2 ml) se añadió butiraldehído recién destilado (22 µl, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH anhidro (2 ml) y se añadió NaBH₄ (15 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm de calidad TLC, 100:1:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, seguido de 50:1:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) proporcionó 23 mg (30 %) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (23 mg, 0,05 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 57** (73 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,26-1,47 (m, 4H), 1,48-1,65 (m, 4H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,93-2,34 (m a, 7H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,95-3,14 (m, 5H), 4,42 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,72-7,84 (m, 3H), 8,28 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 13,17, 19,61, 20,71, 24,03, 27,53, 27,59, 28,09, 28,20, 28,34, 29,69, 44,00, 45,15, 56,08, 58,78, 59,39, 114,24, 125,79, 126,96, 131,06, 139,10, 140,46, 147,942, 151,58, 152,05. EN-EM *m/z* 432 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₇N₅•3,0HBr•2,1H₂O: C, 45,54; H, 6,26; N, 9,83; Br, 33,66. Encontrado: C, 45,62; H, 6,07; N, 9,66; Br, 33,51.

Ejemplo 58

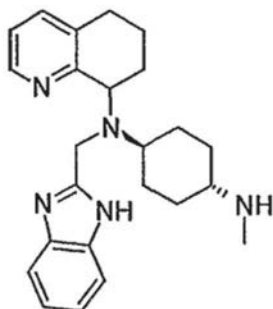


COMPUESTO 58: Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- N^2,N^2 -dimetil-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (sal bromhidrato)

A una solución agitada de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (157 mg, 0,42 mmol) en MeOH seco (3 ml) se añadió paraformaldehído (polvo) (17 mg, 0,57 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, se analizó por RMN ^1H y se disolvió de nuevo en MeOH (2,5 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml). A esta solución se añadió borohidruro sódico (32 mg, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente (véase el Procedimiento general A y B). La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice gel (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, elusión en gradiente de 50:1:1 a 10:1:1) proporcionó las aminas libres dimetiladas y monometiladas (138 mg) en forma de una mezcla espumosa de color amarillo inseparable. La repurificación y la separación de las dos aminas por cromatografía en columna sobre alúmina básica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2 después 95:5) proporcionó el producto dimetilado (44 mg, 26 %) y la amina libre monometilada (21 mg, 13%), ambos en forma de aceites transparentes.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la amina dimetilada anterior (44 mg, 0,11 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 58** (72 mg, 97%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,46-1,65 (m, 4H), 1,79-1,93 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 5H), 2,31-2,53 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 4,43 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,50-4,55 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 7,58 (dd, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,76 (dd, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J = 7,8$, 6 Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,71, 23,97, 25,62, 25,82, 27,55, 27,76, 29,81, 40,05, 44,03, 58,87, 59,26, 64,33, 114,24, 125,82, 127,01, 130,98, 139,12, 140,48, 148,00, 151,53, 151,97. EN-EM m/z 404 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C, 44,01; H, 5,91; N, 10,26; Br, 35,13. Encontrado: C, 44,14; H, 6,02; N, 10,01; Br, 34,98.

Ejemplo 59

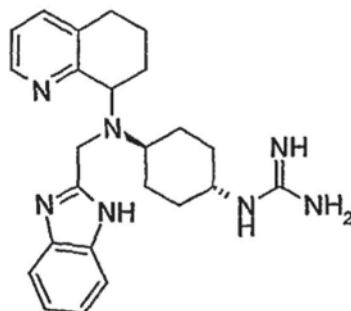


COMPUESTO 59: Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- N^2 -metil-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la amina monometilada anterior (véase **COMPUESTO 58**) (21 mg, 0,054 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 59** (25 mg, 71%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,31-1,43 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 2H); 1,78-1,93 (m, 1H), 1,99-2,31 (m, 6H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 3H), 4,42 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,51-4,55 (m, 1H), 4,55 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 7,59 (dd, 2H, $J = 6, 3\text{Hz}$), 7,75 (dd, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J = 7,8$, 6 Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,56 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,71, 24,01, 27,54, 27,85, 28,09, 29,63, 30,36, 44,00, 57,11, 58,81, 59,40, 114,24, 125,78, 126,94, 131,09, 139,10, 140,45, 147,93, 151,59, 152,05. EN-EM m/z 390 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 2,9\text{HBr} \cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$: C, 42,50; H, 5,93; N, 10,33; Br,

34,17. Encontrado: C, 42,48; H, 5,65; N, 10,12; Br, 34,31.

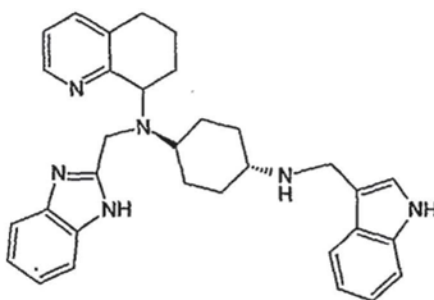
Ejemplo 60



COMPUESTO 60: Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-*N*²-bencilciclohexano-*trans*-1,4-diamina (174 mg, 0,46 mmol) en THF seco (1,5 ml) se añadió *N,N'*-bis-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida (Tetrahedron Lett. 1993, 34, 3389) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, elución en gradiente de 50:1:1 a 5:1:1) para proporcionar la guanidina deseada (51 mg, 18 %) en forma de un aceite transparente.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (51 mg, 0,083 mmol) en la sal bromhidrato, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 60** (50 mg, 85%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,22-1,34 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,79-2,21 (m, 8H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 4,50-4,55 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 7,59 (dd, 2H, *J* = 6,3 Hz), 7,76 (dd, 2H, *J* = 6,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6 Hz), 8,28 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,57 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,75, 24,04, 27,55, 28,14, 30,36, 31,23, 31,51, 44,11, 50,20, 58,86, 59,67, 114,23, 125,78, 126,98, 130,97, 139,05, 140,45, 147,94, 151,73, 152,23, 156,22. EN-EM *m/z* 418 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₁N•3,0HBr•2,0H₂O•0,2C₄H₁₀O: C, 41,78; H, 5,68; N, 13,75; Br, 33,62. Encontrado: C, 41,74; H, 5,63; N, 13,62; Br, 33,65.

Ejemplo 61

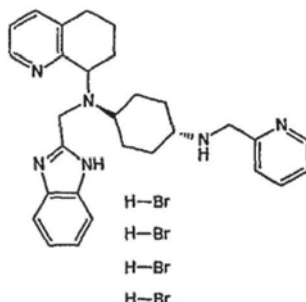


COMPUESTO 61: Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(*N*-indol-3-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (base libre).

Procedimiento general B (Aminación reductora en dos etapas): A una solución de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (104 mg, 0,28 mmol) en CH₃OH (5 ml) se añadió indol-3-carboxaldehído (52 mg, 0,36 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaBH₄ (26 mg, 0,68 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 105 mg del **COMPUESTO 61** en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,93-1,30 (m, 3H), 1,47-2,02 (m, 9H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,50-2,51 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,83-2,94 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 4,10 (dd, 1H, *J* = 5,7, 10,2 Hz), 4,20 (s, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 4H), 7,34 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,66-7,69 (m, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 22,22, 27,63, 29,71, 30,34, 31,43, 33,00, 33,14, 42,46, 46,01, 56,15, 57,61, 62,78, 111,30, 111,65, 115,35, 119,00 (2 carbonos), 119,78, 121,59, 121,88, 122,40, 122,60, 122,78, 127,31, 134,03, 135,12, 136,78, 137,87, 145,03, 146,74, 158,77, 159,11. EN-EM *m/z* 505 (M+H). Anal. Calc.

para $C_{32}H_{36}N_6 \cdot 0,5 H_2O \cdot 0,5 CH_2Cl_2$: C, 70,19; H, 6,89; N, 15,11. Encontrado: C, 69,94; H, 6,81; N, 15,15.

Ejemplo 62

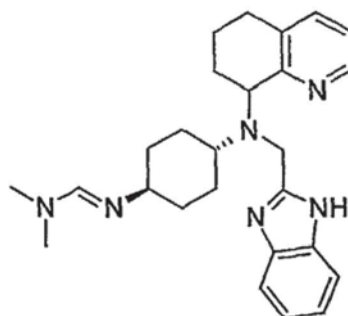


COMPUESTO 62: Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^2 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Usando el Procedimiento general B (aminación reductora en dos etapas): La reacción de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^2 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (98 mg, 0,26 mmol) con piridin-2-carboxaldehído (30 μ l, 0,32 mmol) en CH_3OH (4 ml) durante 2,5 horas y con $NaBH_4$ (27 mg, 0,71 mmol) durante 15 minutos, seguido de purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 79 mg (65 %) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (79 mg, 0,17 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 62** (126 mg, 85%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,45-1,63 (m, 4H), 1,79-1,93 (m, 1H), 2,02-2,45 (m, 7H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,25-3,33 (m, 1H), 4,41-4,60 (m, 5H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,75-7,82 (m, 5H), 8,22-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 8,69 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,71, 24,03, 27,55 (2 carbonos), 28,06, 28,31, 29,67, 43,99, 47,18, 57,04, 58,78, 59,21, 114,22, 125,83, 126,41, 126,60, 127,03, 130,91, 139,10, 140,51, 143,47, 146,81, 148,02, 148,03, 151,48, 151,97. EN-EM m/z 467 (M+H). Anal. Calc. para $C_{29}H_{34}N_6 \cdot 4,2HBr \cdot 3,7H_2O$: C, 39,89; H, 5,26; N, 9,63; Br, 38,44. Encontrado: C, 39,95; H, 5,19; N, 9,61; Br, 38,45.

Ejemplo 63



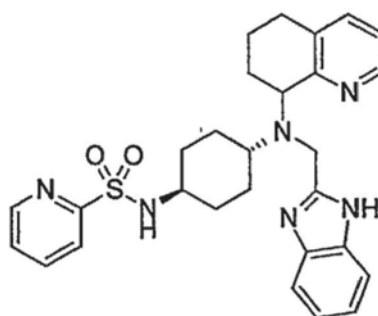
COMPUESTO 63: Preparación de 1- N' -[*trans*-4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-ciclohexanil- N,N -dimetilformamidina (sal bromhidrato)

Usando el procedimiento de L. Cai (Y. Han y L. Cai Tetrahedron Lett. 1997, 38(31), 5423-5426) una solución de cloruro de 2-piridiniosulfonilo (71 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió N' -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N' -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (100 mg, 0,267 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la DMF se retiró al vacío, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de agua destilada. Después, la fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar dos productos: 1- N' -[*trans*-4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-ciclohexanil- N,N -dimetilformamidina (52 mg (45 %)), y N' -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N' -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina- N -(2-piridinil)-sulfonamida (41 mg, 29 %). Los datos espectrales para la formamidina son como se indica a continuación: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,41 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 3H), 2,83 (s, 6H), 4,06 (dd, 1H, $J = 8,1, 5,4$ Hz), 4,17 (s, 2H), 7,16 (m, 5H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,44 (s a, 1H (NH)), 7,68 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz). La sulfonamida mostró un ensanchamiento excesivo de resonancias en el espectro de RMN ^1H (en $CDCl_3$), por lo que no se caracterizó por completo en esta

etapa, y en su lugar se recogió directamente para la reacción de precipitación salina.

Se recogió 1-*N'*-[*trans*-4-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-ciclohexanil-*N*,*N*-dimetilformamidina (52 mg, 0,120 mmol) en ácido acético (1 ml), a lo cual se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (1 ml). Después, la mezcla se agitó, se precipitó y se aisló como para el procedimiento D para producir el **COMPUESTO 63** en forma de un material cristalino de color blanco (36 mg). RMN ¹H (D₂O). δ 1,45 (m, 4H), 1,82-2,20 (m, 7H), 2,42 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H, *J* = 10,5, 11,1 Hz), 2,94 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 4,52 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 4,54 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, *J* = 8,1, 5,7 Hz), 8,28 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,56 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,73, 24,04, 27,54, 28,10, 30,34, 32,07, 32,32, 36,05, 43,21, 44,11, 56,62, 58,79, 59,36, 114,21, 125,78, 126,99, 130,92, 139,03, 140,45, 147,99, 151,68, 152,19, 155,22. EN-EM *m/z* 431 (M+H); Anal. Calc. para (C₂₆H₃₄N₆ x 2,9 HBr x 2,7 H₂O): C, 43,74; H, 5,97; N, 11,77; Br 32,46. Encontrado: C, 43,81; H, 5,70; N, 11,44; Br, 32,39.

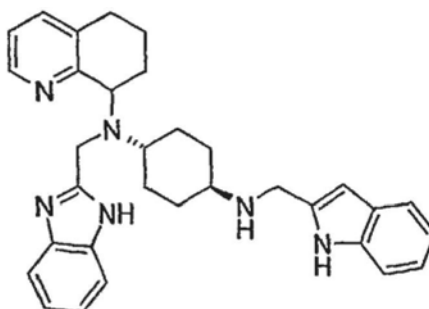
Ejemplo 64



COMPUESTO 64: Preparación de *N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamin-*N*-(2-piridinil)-sulfonamida

Se recogió *N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamin-*N*-(2-piridinil)-sulfonamida (de la reacción anterior, 41 mg, 0,079 mmol) en ácido acético (1 ml), a lo cual se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (1 ml). Después, la mezcla se agitó, se precipitó y se aisló como para el procedimiento D para producir el **COMPUESTO 64** en forma de un sólido cristalino de color blanco (52 mg). RMN ¹H (D₂O) δ 1,20-2,16 (serie de m, 9H), 2,38 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,46 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 4,49 (m, 1H), 4,51 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,56 (m, 2H). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,70, 27,51, 28,25, 30,44, 32,47, 44,04, 49,31, 52,58, 58,81, 59,48, 114,18, 122,92, 125,74, 126,97, 128,47, 130,87, 138,98, 140,25, 140,38, 147,90, 150,28, 151,72, 152,19. EN-EM *m/z* 517 (M+H); Anal. Calc. para (C₂₈H₃₂N₆O₂S x 2,6 HBr x 3,3 H₂O): C, 42,76; H, 5,28; N, 10,69; Br 26,42. Encontrado: C, 42,86; H, 5,07; N, 10,32; Br, 26,77.

Ejemplo 65



COMPUESTO 65: Preparación de *N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(1*H*-indol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-cilcohexano-1,4-diamina.

Preparación de 2-hidroximetilindol:

A una solución de ácido indol-2-carboxílico (485 mg, 3,01 mmol) en THF (20 ml), enfriada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una suspensión de LiAlH₄ (248 mg, 6,2 mmol) en THF (6 ml). La suspensión de color verde resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió mediante adición lenta de una solución acuosa al 80 % de MeOH (1,0 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en MeOH y se filtró a través de Celite, enjuagando con MeOH. La concentración del filtrado a presión reducida dio un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 19:1

después 9:1) dio el alcohol en forma de un sólido de color beige (357 mg, 2,43 mmol, 81 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,85 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,83 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,11 (td, 1H, $J = 6,9, 1,5$ Hz), 7,20 (td, 1H, $J = 6,9, 1,5$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 6,9, 1,5$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 8,33 (s a, 1H).

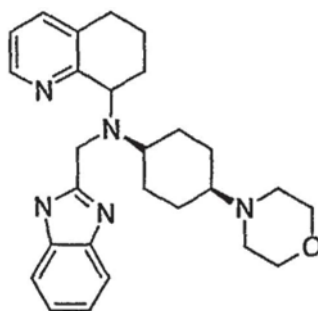
5 Preparación de indol-2-carboxaldehído:

A una solución del alcohol (341 mg, 2,32 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) se añadió MnO_2 activado (2,40 g, 22,1 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró mediante succión a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando el aldehído en bruto en forma de un sólido de color naranja (288 mg, 1,98 mmol, 86 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,18 (td, 1H, $J = 6,9, 1,5$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,37-7,50 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 9,18 (s a, 1H), 9,86 (s, 1H).

Preparación del **COMPUESTO 65**:

15 Una solución del aldehído (74 mg, 0,51 mmol) y N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina (189 mg, 0,50 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadió NaBH_4 (39 mg, 1,0 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml), lavando con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 19:1:0,1) dio el **COMPUESTO 65** en forma de un sólido de color amarillo claro (118 mg, 0,23 mmol, 47 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,88-1,13 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 1H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,80-2,04 (m, 6H), 2,19-2,23 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,67-2,74 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H, $J = 9,9, 5,9$ Hz), 4,18 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,02-7,21 (m, 5H), 7,28 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,66-7,69 (m, 1H), 8,60 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 8,69 (s a, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,8, 27,3, 29,3, 29,9, 31,0, 32,7, 32,9, 44,4, 45,7, 56,1, 57,2, 62,1, 99,6, 110,6, 110,9, 118,6, 119,5, 120,0, 121,2, 121,3, 121,5, 122,2, 128,5, 133,6, 134,7, 135,8, 137,4, 138,3, 144,6, 146,4, 158,4, 158,5. EN-EM m/z 505 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 67,07; H, 6,51; N, 14,22. Encontrado: C, 67,34; H, 6,55; N, 14,23.

30 Ejemplo 66



35 **COMPUESTO 66:** Preparación de *cis*-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina

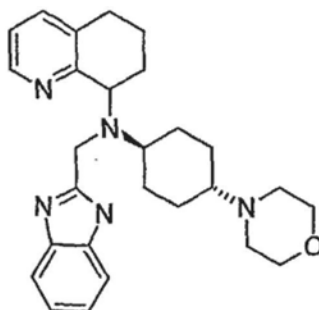
Se preparó *cis*-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina como se ha descrito para el **COMPUESTO 67**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,61-1,75 (m, 12H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,01-2,18 (m, 1H), 2,54 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 2,76-2,81 (m, 2H), 2,92 (m a, 1H), 3,74 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 3,87-3,93 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,39 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz).

La amina anterior (69,0 mg, 0,22 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-bencimidazol-1-carboxílico (70,0 mg, 0,26 mmol), N,N -diisopropiletilamina (50 μl , 0,28 mmol), y yoduro potásico (3,7 mg, 0,02 mmol) en CH_3CN (1,5 ml) se agitaron a 60 $^\circ\text{C}$ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1:98 después 1:2:97) proporcionó el compuesto deseado (56,8 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,30-1,34 (m, 2H), 1,45-1,66 (m, 11H), 1,88-2,01 (m, 4H), 2,05-2,16 (m, 4H), 2,40 (m a, 4H), 2,54 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz), 2,59 (t, 1H, $J = 3,9$ Hz), 2,68-2,73 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 4H), 4,29 (dd, 1H, $J = 8,7, 5,7$ Hz), 4,43 (s, 2H), 6,829 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,32 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,5$ Hz).

A una solución del sólido anterior (56,8 mg, 0,10 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El éter dietílico se añadió hasta que se obtuvo una precipitación del **COMPUESTO 67** en forma de un sólido de color amarillo pálido (49,1 mg, 62 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,75-1,89 (m, 6H), 2,12-2,36 (m, 8H), 2,98-3,99 (m, 4H), 3,11 (m a, 2H), 3,31 (t a, 2H), 3,64 (m a, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,07 (m a, 2H), 7,565 (dd, 2H, $J = 6,0, 3,2$ Hz), 7,72-7,77 (m, 3H), 8,24 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,52 (d, 1H, J

= 6,0 Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,73, 23,37, 24,35, 24,46, 25,70, 27,50, 43,76, 50,48, 57,69, 59,40, 63,50, 63,78, 114,25, 125,73, 126,91, 131,23, 139,12, 140,44, 147,84, 151,29, 152,19. EN-EM m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}\cdot 3,0\text{HBr}\cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C, 44,83; H, 5,71; N, 9,68; Br, 33,14. Encontrado: C, 44,88; H, 5,72; N, 9,49; Br, 33,13.

5 Ejemplo 67



10 **COMPUESTO 67:** Preparación de *trans*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato)

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (4-morfolin-4-il-ciclohexilamina)-carbámico:

15 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (426 mg, 2,00 mmol) y morfolina (175 μl , 2,00 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y ácido acético (120 μl) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con carbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (4 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:9) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76,2 mg, 13 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,04-1,17 (m, 6H), 1,25-1,38 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,93 (d, 2H, $J = 12,0$ Hz), 2,07 (d, 2H, $J = 12,0$ Hz), 2,12-2,17 (m, 2H), 3,25-3,36 (m a, 1H), 4,35 (m a, 1H), 4,81 (d a, 1H).

Preparación de 4-morfolin-4-il-ciclohexilamina:

25 A una solución de la acetamina anterior (60,7 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en NaOH (10 N) más un volumen igual de agua. La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (5 x 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (33,5 mg, 85 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,08-1,27 (m, 4H), 1,39 (s, 2H), 1,88 (dd, 1H, $J = 10,5$, 2,4 Hz), 2,16 (tt, 1H, $J = 11,3$, 3,2 Hz), 2,53 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz), 2,61 (tt, 4H, $J = 10,8$, 3,6 Hz), 3,69 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz).

Preparación de *trans*-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina:

35 La amina anterior (50,2 mg, 0,27 mmol) y 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (40,1 mg, 0,27 mmol) en MeOH (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche para formar la imina. A la solución anterior se añadió borohidruro sódico (20,6 mg, 0,544 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. El disolvente se retiró a presión reducida y al residuo se añadió CH_2Cl_2 y NaOH (0,5 N) hasta que fue básico. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH_2Cl_2 después $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:99) proporcionó la amina deseada (35,9 mg, 42%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,24-1,29 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,95-2,16 (m, 8H), 2,56 (t, 3H, $J = 4,5$ Hz), 2,75-2,79 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,71 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 3,92 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz).

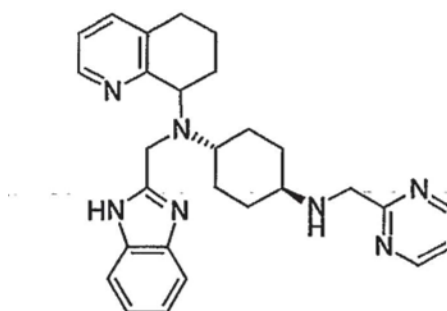
45 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido *trans*-2-[(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil}-benzimidazol-1-carboxílico:

50 La amina anterior (35,9 mg, 0,11 mol), éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-benzimidazol-1-carboxílico (36,7 mg, 0,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (25 μl , 0,14 mmol), y yoduro potásico (1,8 mg, 0,01 mmol) se agitaron en CH_3CN (1 ml) a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH_2Cl_2 después $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:99) proporcionó el compuesto deseado (33,7 mg, 54%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,13-1,36 (m, 3H), 1,49-1,68 (m, 11H), 1,89-1,97 (m, 4H), 2,02-2,14 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H), 2,59 (t a, 1H), 2,67-2,84 (m, 2H), 3,68 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 4,24 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,44 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 6,834 (dd, 1H, $J = 7,5$, 4,7 Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,34-7,69 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 8,32 (dd, 1H, $J = 4,5$, 1,2 Hz).

Preparación de (S)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)- (5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato):

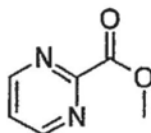
A una solución del aceite anterior (33,7 mg, 0,062 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se añadió una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El éter dietílico se añadió hasta que se obtuvo una precipitación del **COMPUESTO 67** en forma de un sólido de color amarillo pálido (28,9 mg, 63 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,48-1,61 (m, 4H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,07-2,39 (m, 6H), 2,75-2,81 (t a, 2H), 2,99 (d a, 2H, J = 4,5 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 10,7 Hz), 3,44 (d a, 2H, J = 12,3 Hz), 3,76 (td a, 2H, J = 12,3 Hz), 4,09 (d a, 2H, J = 11,7 Hz), 4,39-4,57 (m, 3H), 7,59 (dd, 2H, J = 6,3, 3,2 Hz), 7,74-7,77 (m, 3H), 8,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,68, 23,95, 25,72, 25,93, 27,52, 27,80, 29,81, 43,97, 49,29, 58,82, 59,19, 64,38, 64,77, 114,23, 125,79, 126,96, 131,07, 139,11, 140,45, 147,95, 151,53, 151,95. EN-EM m/z 446 [M+H]⁺, 468 [M+Na]⁺. Anal. Calc. para C₂₇H₃₅N₅O₃·3,0HBr·3,0H₂O: C, 43,68; H, 5,97; N, 9,43; Br, 32,29. Encontrado: C, 43,72; H, 5,76; N, 9,25; Br, 32,06.

Ejemplo 68



COMPUESTO 68: Preparación de *N*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N'*-pirimidin-2-ilmetil-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-transciclohexano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de éster metílico del ácido pirimidin-2-carboxílico:



A una solución saturada de HCl(g)/MeOH (40 ml) se añadió una solución de 2-cianopirimidina (1,97 g, 18,7 mmol) en MeOH (6 ml) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se vertió en éter dietílico (200 ml) para dar un precipitado incoloro que se recogió por filtración. El material en bruto se disolvió en H₂O (50 ml), se ajustó a pH 4 usando NaHCO₃ saturado (ac) y HCl al 10 % (ac), después se extrajo con CHCl₃ (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac) (25 ml) después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar un sólido incoloro (1,49 g, 58 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,08 (s, 3H), 7,51 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 8,96 (d, 2H, J = 5,1 Hz).

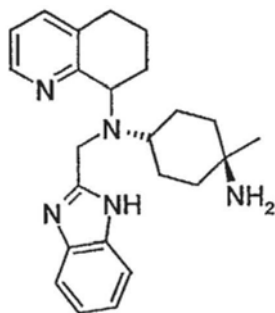
A una solución de éster metílico del ácido pirimidin-2-carboxílico (243 mg, 1,76 mmol) en THF (17 ml) a -78 °C se añadió LiAlH₄ (1,0 M/THF, 0,47 ml, 0,47 mmol) durante 30 minutos, y la solución se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota ácido acético (0,25 ml, 4,4 mmol), y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (15 ml), se ajustó a pH 4 usando HCl al 10 % (ac), después se extrajo con CHCl₃ (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac) (20 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar un líquido de color amarillo (156 mg). El material en bruto se determinó mediante RMN ¹H que era una mezcla de pirimidin-2-carbaldehído, éster metílico del ácido pirimidin-2-carboxílico, y THF (1,0:1,7:7,7 respectivamente) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Usando el Procedimiento general B: A una solución del aldehído en bruto anterior (156 mg) y *N*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina (68 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (114 mg, 0,538 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El material en bruto se disolvió en HBr saturado/AcOH (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución se hizo básica con NaOH 10 N (ac) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:5:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó un aceite incoloro (50 mg).

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (50 mg, 0,11 mmol) en la sal bromhidrato

seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 68** (78 mg, 85 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (D_2O) δ 1,58 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 2,03-2,45 (m, 7H), 2,84 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 4,42-4,60 (m, 5H), 7,50 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,58 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 8,29 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,79 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,73, 24,04, 27,56, 28,08, 28,33, 29,73, 44,05, 48,59, 56,44, 58,80, 59,26, 114,24, 121,65, 125,84, 127,02, 130,91, 139,12, 140,51, 148,03, 151,51, 152,00, 158,38, 160,98. EN-EM m/z 468 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7 \cdot 3,9\text{HBr} \cdot 3,2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40,43; H, 5,34; N, 11,46; Br, 36,42. Encontrado: C, 40,37; H, 5,05; N, 11,35; Br, 36,58.

Ejemplo 69



COMPUESTO 69: Preparación de N-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-1-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido *trans*-(4-ciano-4-dialilamino-ciclohexil)-carbámico:

A una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (3,07 g, 14,4 mmol) y dialilamina (1,78 ml, 14,4 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ anhidro (25 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4,28 ml, 14,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cianuro de dietilaluminio (1 M en tolueno, 17 ml, 17 mmol) con agitación vigorosa. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas más, después de lo cual se añadieron CH_2Cl_2 (30 ml), EtOAc (40 ml), y celite (3 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente agua (8 ml) con agitación vigorosa y, después de 5 minutos más de agitación a temperatura ambiente, el exceso de agua se inactivó con Na_2SO_4 . Después, la mezcla final se filtró sobre celite, se concentró a presión reducida, y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 4:1) para proporcionar el nitrilo deseado (3,11 g, 68 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,53-1,59 (m, 3H), 1,78-1,99 (m, 2H), 2,07 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 2,28 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3,33 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 3,37-3,55 (m a, 1H), 4,33-4,53 (m a, 1H), 5,12-5,24 (m, 4H), 5,82-5,94 (m, 2H).

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido *trans*-(4-dialilamino-4-metil-ciclohexil)-carbámico:

A una solución del nitrilo anterior (3,11 g, 9,7 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et_2O , 10,0 ml, 29,2 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml) y CH_2Cl_2 (1 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla en bruto del producto deseado (19 %) y *N*-(4-dialilamino-4-metil-ciclohexil)-acetamida (72 %). El material en bruto resultante, aceite de color amarillo (1,21 g), se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Preparación de *trans*-N,N-dialil-1-metil-ciclohexano-1,4-diamina:

A una solución agitada la mezcla en bruto anterior en CH_2Cl_2 seco (4 ml) se añadió TFA (4 ml) y la reacción se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (1 x 40 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo (0,840 g, 12 % de la amina deseada).

El subproducto anterior, *N*-(4-dialilamino-4-metil-ciclohexil)-acetamida (0,1979 g, 0,79 mmol), se disolvió en HCl 6 N (6 ml) y se sometió a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a TA y se hizo básica con NaOH 10 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para la amina primaria deseada (0,1063 g, 65 %) en forma de un aceite de color amarillo/verde, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 2-[(*trans*-(4-amino-4-metil-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-

8-il)-amino]-metil}-benzoimidazol-1-carboxílico:

Seguendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (0,0895 g, 0,61 mmol) y la *N,N*-dialil-1-metil-ciclohexano-1,4-diamina anterior (0,1063 g, 0,51 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió AcOH (5 gotas) y NaBH(OAc)₃ (0,1805 g, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:4:0 después 95:4:1) proporcionó la amina deseada (75,2 mg, 36 %) en forma de un aceite incoloro.

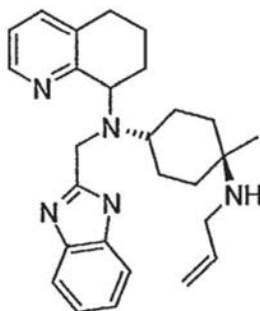
Seguendo el procedimiento general para *N*-alquilación: A una solución agitada de las aminas combinadas anteriores (0,1842 g, 0,54 mmol) en CH₃CN (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol), KI (4,5 mg, 0,027 mmol) y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)benzimidazol (0,1449 g, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La purificación del aceite de color naranja resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:4:0 después 89:10:1) proporcionó la amina alquilada deseada (0,1364 g, 44 %) en forma de una espuma de color naranja.

A una solución agitada de la amina alquilada anterior (0,1364 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se añadió ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico (0,1869 g, 1,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,028 g, 0,024 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 50:1:1 después 25:1:1) proporcionó la amina deseada (28,9 mg, 25 %) y la amina monoalil-protegida (51,0 mg, 40 %).

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 2-[[*trans*-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-metil-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico:

A una solución agitada de la amina primaria deseada (28,9 mg, 0,059 mmol) anterior en THF seco (1,5 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (47 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1) para proporcionar la amina protegida (25 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (25 mg, 0,042 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 69** (23 mg, 82%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,29 (s, 3H), 1,56-1,78 (m, 4H), 1,79-2,04 (m, 4H), 2,07-2,27 (m, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,99 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,54-4,61 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 3H), 8,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 5,1 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,71, 24,24, 26,56, 26,86, 27,50, 34,87, 35,05, 43,78, 53,48, 58,03, 59,84, 114,21, 125,76, 126,97, 131,05, 139,08, 140,46, 147,91, 151,38, 152,11. EN-EM *m/z* 390 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₁N₅•2,9HBr•3,1H₂O: C, 42,39; H, 5,94; N, 10,30; Br, 34,08. Encontrado: C, 42,30; H, 5,69; N, 10,11; Br, 34,18.

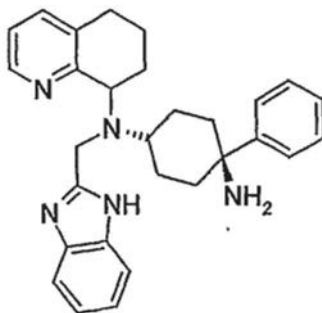
Ejemplo 70**COMPUESTO 70:** Preparación de *N*¹-alil-*N*-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-1-metil-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

La repurificación de la amina monoalil-protegida (51 mg, 0,10 mmol) anterior por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1 después 50:1:1 después 25:1:1) proporcionó la amina monoalil-protegida (24,6 mg, 20 %) en forma de un aceite de color naranja.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (25 mg, 0,047 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 70** (32 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (D₂O) δ 1,29 (s, 3H), 1,55-1,95 (m a, 7H), 2,01-2,22 (m, 6H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,65 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 4,43 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 16,8 Hz),

4,59-4,65 (m, 1H), 5,44 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 5,48 (d, 1H, $J = 23,1$ Hz), 5,86-6,00 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 3H), 8,27 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 14,52 (Et_2O), 20,70, 23,66, 24,11, 24,33, 26,08, 27,49, 33,48, 33,85, 43,72, 44,50, 66,47 (Et_2O), 114,20, 123,96, 125,78, 127,03, 128,43, 130,95, 139,08, 140,51, 147,95, 151,28, 152,12. EN-EM m/z 430 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,9\text{H}_2\text{O}$: C, 44,76; H, 6,09; N, 9,67; Br, 33,08. Encontrado: C, 45,00; H, 5,96; N, 9,61; Br, 32,72.

Ejemplo 71



COMPUESTO 71: Preparación de N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-1-fenil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido *trans*-(4-ciano-4-dialilamino-ciclohexil)-carbámico:

A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (3,55 g, 16,6 mmol) y dialilamina (2,05 ml, 16,6 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ anhidro (30 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4,95 ml, 16,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cianuro de dietilaluminio (1 M en tolueno, 19,6 ml, 19,6 mmol) con agitación vigorosa. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h más, después de lo cual se añadieron CH_2Cl_2 (40 ml), EtOAc (40 ml), y celite (4 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente agua (10 ml) con agitación vigorosa y, después de 5 minutos más de agitación a temperatura ambiente, el exceso de agua se inactivó con Na_2SO_4 . Después, la mezcla final se filtró sobre celite, se concentró a presión reducida, y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 4:1) para proporcionar el nitrilo deseado (2,62 g, 66 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,77- 1,99 (m, 2H), 2,07 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 2,28 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3,33 (t, 4H, $J = 6,0$ Hz), 4,33-4,53 (m a, 1H), 5,11-5,24 (m, 4H), 5,82-5,95 (m, 2H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido *trans*-(4-dialilamino-4-fenil-ciclohexil)-carbámico:

A una solución del nitrilo anterior (1,00 g, 3,1 mmol) en THF anhidro (16 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (3,0 M en Et_2O , 3,1 ml, 9,4 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (40 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml) y CH_2Cl_2 (1 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 4:1) proporcionó tanto el producto deseado (0,2057 g, 32 %) como N-(4-dialilamino-4-fenil-ciclohexil)-benzamida (0,11 g, 17 %) en forma de sólidos de color blanco.

Preparación de *trans*-N',N'-dialil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina:

A una solución agitada del producto deseado (0,2057 g, 0,56 mmol) anterior en CH_2Cl_2 seco (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N (1 x 30 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo (0,1055 g, 70 %). La amina resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

El subproducto anterior, *trans*-N-(4-dialilamino-4-fenil-ciclohexil)-benzamida (0,4558 g, 1,22 mmol), se disolvió en una solución de H_2O (2,5 ml), HCl 6 N (3,5 ml) y THF (2 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con H_2O (15 ml) y se hizo básica con NaOH 10 N, después de lo cual la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0 después 89:10:1) proporcionó la amina primaria deseada (80 mg, 24 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-{*trans*-(4-amino-4-fenil-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-

8-il)-amino]-metil}-benzoimidazol-1-carboxílico:

Seguendo el Procedimiento general B (Aminación Reductora por etapas usando NaBH_4): A una solución agitada de 6,7- dihidro-5H-quinolin-8-ona (0,099 g, 0,67 mmol) y *N,N*-dialil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (0,181 g, 0,48 mmol) en MeOH seco (3 ml) se añadió NaBH_4 (0,051 g, 1,3 mmol) después de 2 h y la mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1 después 75:1:1) proporcionó la amina deseada (150 mg, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

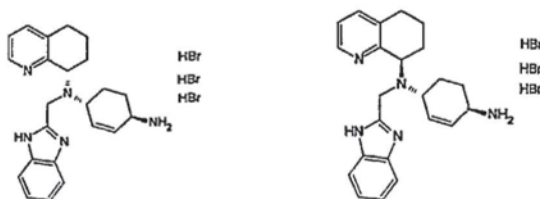
Seguendo el procedimiento general para *N*-alquilación: A una solución agitada de la amina anterior (0,150 g, 0,37 mmol) en CH_3CN (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,67 mmol), KI (3 mg, 0,019 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)bencimidazol (0,099 g, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La purificación de la espuma de color beige resultante por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1 después 50:1:1) proporcionó la amina alquilada deseada (0,149 g, 64%) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución agitada de la amina alquilada (0,149 g, 0,24 mmol) anterior en CH_2Cl_2 seco (2,5 ml) se añadió ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico (0,1841 g, 1,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,068 g, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1 después 25:1:1 después 20:1:1) proporcionó la amina desprotegida (28,9 mg, 25 %) y la amina monoalil-protegida (70,1,0 mg, 54 %, pureza del 90 %).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[*trans*-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-fenil-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- amino]-metil}-benzoimidazol-1-carboxílico:

A una solución agitada de la amina primaria deseada (28,9 mg, 0,13 mmol) anterior en THF seco (2 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (42 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1 después 50:1:1) para proporcionar la amina boc-protegida (34 mg, 44 %) en forma de un aceite incoloro.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del aceite anterior (24 mg, 0,037 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 71** (24 mg, 85 %) en forma de un sólido de color beis. RMN ^1H (D_2O) δ 1,80-1,99 (m, 3H), 2,00-2,27 (m, 5H), 2,28-2,53 (m, 4H), 2,89-3,04 (m, 3H), 4,47 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,61 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,60-4,68 (m, 1H), 7,40-7,53 (m, 5H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 3H), 8,26 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,74, 24,26, 24,54, 26,75, 27,53, 34,29, 34,46, 43,85, 57,40, 58,08, 59,61, 114,24, 125,12, 125,79, 126,97, 129,40, 129,64, 131,08, 139,14, 140,51, 140,91, 147,94, 151,34, 152,04. EN-EM m/z 452 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 2,7\text{HBr} \cdot 5,3\text{H}_2\text{O}$: C, 45,50; H, 6,10; N, 9,15; Br, 28,18. Encontrado: C, 45,43; H, 5,43; N, 8,93; Br, 28,23.

Ejemplo 73**COMPUESTO 73(R) y (S): Preparación de los dos diastereómeros de *N*^L-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*^L-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohex-2-eno-*trans*-1,4-diamina**

Se preparó *cis*-1-acetoxi-4-cloro-2-ciclohexeno a partir de 1,3-ciclohexadieno, siguiendo el procedimiento indicado por Backvall et al. (J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 3676-3686.).

A una solución agitada de *cis*-1-acetoxi-4-cloro-2-ciclohexeno (6,87 g, 39,4 mmol) en DMF (160 ml) se añadió azida sódica (5,29 g, 81,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (160 ml) y se diluyó con éter dietílico (300 ml) y agua (80 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), y se concentró para proporcionar 6,13 g (85 %) de *trans*-1-acetoxi-4-azido-2-ciclohexeno en forma de un aceite de color rojo pálido, que se usó sin purificación adicional.

Una mezcla de *trans*-1-acetoxi-4-azido-2-ciclohexeno (6,13 g, 33,9 mmol), catalizador de Lindlar (1,18 g), y

dicarbonato de di-*terc*-butilo (11,35 g, 52,1 mmol) en metanol (170 ml) se hidrogenó a presión atmosférica durante 19 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (6:1 de hexanos-acetato de etilo) y se obtuvieron 6,70 g (77 %) de *trans*-1-acetoxi-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de *trans*-1-acetoxi-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno (6,70 g, 26,3 mmol) en metanol (130 ml) se añadió K₂CO₃ sólido (7,50 g, 54,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (250 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH) proporcionó 3,38 g (60 %) de *trans*-1-hidroxi-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,52-1,57 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 3H), 4,20-4,26 (s a, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,47-4,60 (m, 1H), 5,70 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,81. (d, 1H, J = 10,2 Hz);

A una mezcla de *trans*-1-hidroxi-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno (2,93 g, 13,8 mmol) en hexafluoroacetona (70 ml) se añadió trifenilfosfina (7,51 g, 28,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el aceite así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 de hexanos-acetato de etilo) y proporcionó 1,98 g (62 %) de *cis*-1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-cloro-2-ciclohexeno en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución agitada de *cis*-1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-cloro-2-ciclohexeno (1,85 g, 8,00 mmol) en DMF (40 ml) se añadió azida sódica (1,17 g, 18,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (40 ml) y se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (4 x 25 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 1,14 g (60 %) de *trans*-1-azido-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno en forma de un aceite incoloro.

A una solución de *trans*-1-azido-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno (1,14 g, 4,79 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml) se añadió trifenilfosfina (2,60 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró y el material así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, 100:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) y proporcionó 0,32 g (31 %) de *trans*-1-amino-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,92 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 2H), 3,32 (s a, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,47-4,60 (m, 1H), 5,57-5,77 (m, 2H);

Usando el Procedimiento general B: La reacción de *trans*-1-amino-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexeno (0,222 g, 1,05 mmol) y 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (0,304 g, 2,06 mmol) en THF (10 ml) con NaBH(OAc)₃ (0,423 g, 2,00 mmol) durante 4 horas, seguido de purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH) proporcionó 0,277 g (77 %) de *N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*N*⁴-(*terc*-butoxicarbonil)-ciclohex-2-eno-*trans*-1,4-diamina en forma de una espuma de color amarillo.

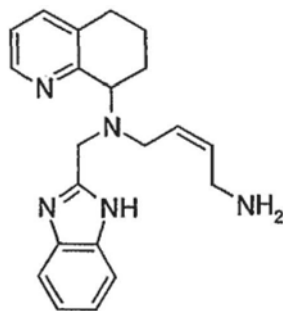
Usando el Procedimiento general para N-alkilación: Una solución de *N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*N*⁴-(*terc*-butoxicarbonil)-ciclohex-2-eno-*trans*-1,4-diamina (0,277 g, 0,81 mmol), 1-*terc*-(butoxicarbonil)-2-(clorometil)bencimidazol (0,327 g, 1,22 mmol), yoduro potásico catalítico (14 mg), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,61 mmol) en CH₃CN (8 ml) se calentó a 60 °C durante 20 horas. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 100:1:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó dos diastereómeros de *N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*N*¹-(1-*terc*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(*terc*-butoxicarbonil)-ciclohex-2-eno-*trans*-1,4-diamina, 129 mg (28 %) de una espuma de color blanco y 18 mg (4 %) de un sólido de color blanco.

Procedimiento general D: La conversión del diastereómero principal (100 mg) en la sal bromhidrato con retirada simultánea de los grupos protectores BOC, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 73(R)** (103 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,45-1,57 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 2H), 2,00-2,17 (m, 4H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,93 (d a, 2H, J = 5,1 Hz), 3,61-3,63 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 2H), 4,55 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 5,88 (d a, 1H, J = 10,5 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,69-7,77 (m, 3H), 8,22 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 5,1 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,63, 23,56, 27,14, 27,30, 27,52, 42,75, 47,46, 56,83, 60,11, 114,17, 125,84, 127,00, 128,66, 130,94, 133,97, 139,22, 140,59, 147,98, 151,38, 151,46; EN-EM *m/z* 374 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₇N₅•3,0HB•2,9H₂O: C, 41,33; H, 5,40; N, 10,48; Br, 35,86. Encontrado: C, 41,14; H, 5,15; N, 10,28; Br, 36,10.

Procedimiento general D: La conversión del diastereómero menor (18 mg) en la sal bromhidrato con retirada

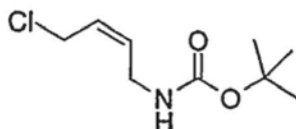
simultánea de los grupos protectores BOC, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter, dio el **COMPUESTO 73(S)** (15 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,45-1,56 (m, 1H), 1,73-1,90 (m, 2H), 2,03-2,37 (m, 5H), 2,96 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 2H), 4,52 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 5,75 (d, 1H, $J = 10,25$ Hz), 6,05 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 3H), 8,22 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,52 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,56, 24,42, 25,14, 27,03, 27,40, 43,22, 47,65, 57,18, 58,39, 114,24, 125,76, 126,90, 128,40, 131,22, 135,51, 139,13, 140,42, 147,75, 150,87, 152,02; EN-EM m/z 374 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 3,1\text{H}_2\text{O}$: C, 41,10; H, 5,43; N, 10,42; Br, 35,67. Encontrado: C, 41,38; H, 5,09; N, 10,35; Br, 35,36.

10 Ejemplo 74



COMPUESTO 74: Preparación de (Z)-N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina

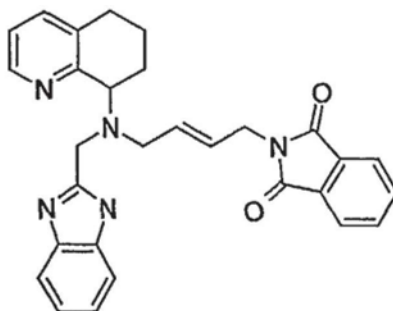
Preparación de éster *tert*-butílico de ácido (Z)-4-cloro-but-2-enil)-carbámico:



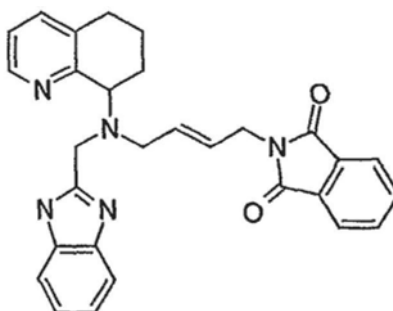
A una suspensión agitada de clorhidrato de (Z)-4-cloro-2-butenilamina (1,0 g, 7,0 mmol) en THF (35 ml) y agua (0,2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,4 mmol) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,8 g, 8,4 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h, momento en el que se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y éter dietílico (40 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4:1 de hexano- EtOAc) proporcionó 1,3 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 3,82 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,12 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 4,62 (s a, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,72-5,77 (m, 1H).

Siguiendo el Procedimiento general para N-alkilación: A una solución de (1H-*N-tert*-butoxicarbonil-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (200 mg, 0,53 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido ((Z)-4-clorobut-2-enil)-carbámico (130 mg, 0,64 mmol) en CH_3CN (3 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (138 μl , 0,80 mmol) y KI (4,4 mg, 0,027 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. El material en bruto se recogió en TFA puro (1 ml) y se agitó durante 3 h. Se añadió cuidadosamente bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), después los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía radial (placa de 1 mm, 50:1:1 de CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH) proporcionó el compuesto del título (57 mg, 31%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,68-1,72 (m, 1H), 1,84-2,05 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,71 (dt, 1H, $J = 17, 5$ Hz), 2,84 (ddd, 1H, $J = 16, 10, 5$ Hz), 3,15-3,26 (m, 3H), 3,38 (dd, 1H, $J = 14, 7$ Hz), 3,97-4,12 (m, 3H), 5,46-5,54 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, $J = 7, 1$ Hz), 7,57 (s a, 2H), 8,57 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,0, 22,9, 28,9, 37,4, 46,4, 48,6, 60,5, 115,0, 121,8, 122,2, 130,7, 131,6, 134,6, 137,4, 146,6, 154,2, 156,8. EN-EM m/z 348 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 0,1\text{CHCl}_3 \cdot 0,8\text{CH}_4\text{O}$: C, 68,32; H, 7,41; N, 18,19. Encontrado: C, 68,60; H, 7,05; N, 17,82.

Ejemplo 75



- 5 **COMPUESTO 75:** Preparación de 2-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-(E)-but-2-enil}-isoindol-1,3-diona.

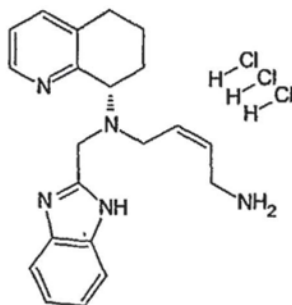


- 10 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[(Z)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-but-2-enil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico:

15 Siguiendo el Procedimiento general para *N*-alquilación, (1H-*N*-*terc*-butoxicarbonil-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (293 mg, 0,77 mmol) y (E)-*N*-(4-bromo-2-butenil)ftalimida (preparada como se describe por Norman, M.H.; Minick, D.J.; Rigdon, G.C. J. Med. Chem. 1996, 39, 149-157) (260 mg, 0,93 mmol) se convirtieron en el producto de alquilación correspondiente usando las siguientes cantidades de reactivos y disolventes: diisopropiletilamina (202 μ l, 1,16 mmol), CH₃CN (4 ml). El tiempo de reacción en este caso fue 18 h, mientras que la temperatura reacción fue 40 °C. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20:2:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) para proporcionar 360 mg (81 %) de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[(Z)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-but-2-enil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,67 (s, 9H), 1,68-1,70 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,59-2,79 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4,25 (dd, 1H, *J* = 10, 6 Hz), 4,42 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 4,60 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 5,29-5,57 (m, 1H), 5,65-5,74 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H, *J* = 7, 5 Hz), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,74-7,80 (m, 3H), 8,37 (d, 1H, *J* = 4 Hz).

25 Se recogió éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[(Z)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-but-2-enil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico (150 mg, 0,26 mmol) en TFA puro (2 ml) y se agitó durante 3 h. Se añadió cuidadosamente bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), después los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto así obtenido por cromatografía radial (gel de sílice, placa de 1 mm, 50:1:1 de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 102 mg (81 %) del **COMPUESTO 75** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,66-1,71 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,13-2,15 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 3H), 4,13-4,16 (m, 2H), 5,67-5,71 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H, *J* = 8, 5 Hz), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, *J* = 8, 1 Hz), 7,43-7,62 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,56 (dd, 1H, *J* = 5, 1 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,3, 24,0, 29,1, 39,1, 49,2, 52,0, 61,0, 110,9, 118,7, 121,6, 122,1, 123,2, 126,1, 132,0, 132,8, 133,9, 134,5, 137,2, 146,7, 156,3, 157,5, 167,8. EN-EM *m/z* 478 (M+H). Anal. Calc. para C₂₉H₂₇N₅O₂·0,2CH₂Cl₂·0,3H₂O: C, 70,15; H, 5,64; N, 14,01. Encontrado: C, 70,40; H, 5,73; N, 13,90.

Ejemplo 76



5 **COMPUESTO 76:** Preparación de (Z)-N¹-(1H-benzimidazol-2-ylmetil)-N¹-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-but-2-eno-1,4-diamina (sal clorhidrato)

Se disolvieron clorhidrato de (Z)-4-cloro-2-butenilamina (3,88 g, 27,3 mmol), agua (1 ml) y diisopropiletilamina (9,6 ml, 55,1 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) y se agitaron durante 5 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (15,31 g, 70,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h más a 25 °C. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (80 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar un aceite de color pardo que se solidificó al reposar. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó 6,4 g de una mezcla del producto deseado y dicarbonato de di-*terc*-butilo. La recristalización en hexanos caliente proporcionó éster *terc*-butilíco del ácido (4-cloro-but-2-enil)-carbámico (3,27 g, 50 %) en forma de cristales de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 3,83 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 4,58 (s a, 1H), 5,58-5,68 (m, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H).

Se añadieron éster *terc*-butilíco del ácido (4-cloro-but-2-enil)-carbámico (1,81 g, 7,47 mmol), yoduro potásico (59 mg, 0,36 mmol) y diisopropiletilamina (1,80 ml, 10,3 mmol) a una solución de éster *terc*-butilíco del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-amino)-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (2,57 g, 6,79 mmol) en acetonitrilo (70 ml) y se calentaron a 60 °C y se agitaron durante 17 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (150 g) para proporcionar éster *terc*-butilíco del ácido 2-[(S)-((Z)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-but-2-enil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (5,99 g, 88 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,72 (s, 9H), 1,95-2,08 (m, 4H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,61 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 3,28 (dd, 1H, J = 14,1, 5,4 Hz), 3,62 (dd, 1H, J = 13,7, 7,2 Hz), 3,69-3,85 (m, 2H), 4,29 (dd, 1H, J = 9,2, 6,6 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 14,9 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 14,9 Hz), 5,43-5,63 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 4,4 Hz).

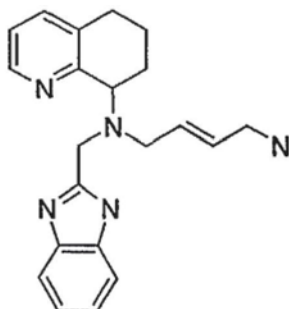
Se disolvió éster *terc*-butilíco del ácido 2-[(S)-((Z)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-but-2-enil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en ácido acético (15 ml) y se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 10 min. La mezcla se agitó durante 60 min más, después se diluyó con ácido acético (15 ml). La solución de ácido acético se añadió gota a gota, en un matraz que contenía éter dietílico (600 ml), agitado rápidamente, donde se formó un precipitado espumoso de color blanco. La mezcla de éter se dejó asentar y se decantó. La suspensión se lavó con éter (3 x 500 ml) y después el precipitado se recogió en una frita de vidrio y se enjuagó concienzudamente con éter. La frita se puso en un horno de vacío (40 °C) durante 18 h para proporcionar el **COMPUESTO 76** en forma de un sólido de color rosa claro (2,20 g, 72 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,75-1,88 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 3,00 (dd, 2H, J = 7,8, 3,9 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 14,7, 4,4 Hz), 3,58-3,65 (m, 3H), 4,4, 32 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,46-4,55 (m, 2H), 5,43-5,53 (m, 1H), 5,77-5,86 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H, J = 7,9, 5,9 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) 20,35, 20,47, 27,61, 36,45, 48,00, 48,67, 60,52, 114,31 (2C), 124,75, 125,91, 126,81 (2C), 131,27, 132,58, 139,49, 140,64, 147,98, 150,92, 151,47. EN-EM *m/z* 348 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂N₅•3,1HCl•2,5H₂O•0,3Et₂O: C 50,70, H 6,88, N 13,32, Cl 20,90. Encontrado: C 50,81, H 6,89, N 13,45, Cl 20,80.

La pureza enantiomérica del **COMPUESTO 76** se determinó que era del 98 % mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2); Columna: ChiralPak AD, 4,6 cm x 25 cm; Fase móviles: A = 90:10 de hexanos/alcohol reactivo con 0,1 % de DEA, B = alcohol reactivo; Isocrático: 90 % de A, 10 % de B; Tiempo de ejecución total: 40 min; Velocidad de flujo: 0,5 ml/min; Temperatura: 40 °C; Detector: UV @ 270 nm; Volumen de inyección: 10 µl.

Tiempo de retención del enantiómero S = 21,4 min.

Tiempo de retención del enantiómero R = 14,3 min.

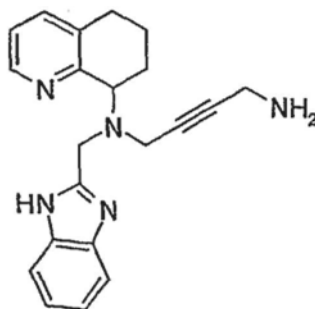
Ejemplo 77



5 **COMPUESTO** **77:** Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-(E)-but-2-eno-1,4-diamina.

Se recogió éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[(Z)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-but-2-enil]-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico (preparado como se ha descrito para el **COMPUESTO 75**) (200 mg, 0,35 mmol) en EtOH (3 ml) y se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 ml, 10 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h, momento en el que se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), después los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto así obtenido por cromatografía radial (gel de sílice, placa de 1 mm, 50:1:1 de CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH) proporcionó 53 mg (44 %) del **COMPUESTO 77** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,47-1,71 (m, 3H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,18-2,20 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,13 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 3,25-3,27 (m, 2H), 4,06-4,10 (m, 3H), 5,46 (dt, 1H, $J = 15, 6$ Hz), 5,71 (dt, 1H, $J = 15, 6$ Hz), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,50-7,58 (m, 2H), 8,60 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,3, 23,6, 29,2, 43,1, 48,8, 52,5, 61,3, 114,3, 121,5, 122,1, 128,5, 133,4, 134,6, 137,3, 146,7, 156,4, 157,5. EN-EM m/z 348 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,9\text{CH}_4\text{O}$: C, 67,49; H, 7,43; N, 17,81. Encontrado: C, 67,59; H, 7,31; N, 17,46.

Ejemplo 78



25 **COMPUESTO 78:** Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-but-2-in-1,4-diamina.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (4-clorobut-2-inil)carbámico:

30 A una mezcla agitada de clorhidrato de 1-amino-4-cloro-2-butina (1,12 g, 8,01 mmol) y Boc_2O (2,12 g, 9,71 mmol) en una solución de THF (40 ml) y H_2O (15 gotas) se añadió DIPEA (3,1 ml, 17,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml), las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con Et_2O (25 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc , 7:3) dio la amina Boc-protégida en forma de un sólido de color blanco (1,38 g, 6,79 mmol, 85 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 3,97 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 2,1$ Hz), 4,74 (s a, 1H).

40 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-butilil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico:

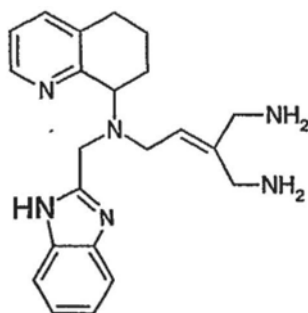
Una solución del cloruro anterior (182 mg, 0,89 mmol), (1-*terc*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amina (285 mg, 0,75 mmol), DIPEA (0,20 ml, 1,2 mmol) y KI catalítico (8 mg, 0,05 mmol) en CH_3CN se calentó a 60 °C durante 17 horas. Se añadió

NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9:1:0,1) dio la amina terciaria en forma de una espuma de color pardo pálido (374 mg, 0,69 mmol, 91 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,67 (s, 9H), 1,97-2,14 (m, 4H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 3,61-3,80 (m, 4H), 4,31 (dd, 1H, J = 7,8, 5,6 Hz), 4,45 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,63 (s a, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H, J = 6,0, 3,0 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 6,0, 3,3 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

Preparación del **COMPUESTO 78**:

La amina di-Boc protegida (365 mg, 0,67 mmol) se agitó en TFA (6 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (aprox. 100 ml) hasta que la mezcla fue neutra y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/ MeOH/NH₄OH, 19:1:0,1) dio el **COMPUESTO 78** en forma de una espuma de color beige (90,4 mg, 0,26 mmol, 39 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,65-1,79 (m, 1H), 1,94-2,14 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,54 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 4,04 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,45 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,54-7,64 (m, 2H), 8,58 (d, 1H, J = 4,3 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,1, 24,6, 29,3, 31,9, 41,0, 49,9, 61,6, 79,2, 85,8, 122,1, 122,8, 135,0, 137,9, 147,0, 155,5, 157,4. EN-EM *m/z* 346 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₃N₅·0,2CH₂Cl₂·0,1C₄H₁₀O: C, 70,15; H, 6,65; N, 18,94. Encontrado: C, 69,97; H, 6,85; N, 18,96.

Ejemplo 79



COMPUESTO 79: 3-Aminometil-N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-propil)-carbámico

A una suspensión de 1,3-diamino-2-hidroxipropano (2,43 g, 0,027 mol) en THF/H₂O (15:1,80 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (11,77 g, 0,054 mol) y la reacción se agitó durante 2,5 h, después se concentró al vacío.

A una solución de cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂ (2,0 M, 7,7 ml, 15,4 mmol) a -78 °C se añadió una solución de DMSO (1,7 ml, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min a -78 °C, después de lo cual se añadió gota a gota el alcohol en bruto anterior (2,86 g) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se continuó agitando durante 15 min y después se añadió gota a gota Et₃N (5,0 ml, 35,9 mmol). El baño de refrigeración se retiró, se continuó agitando durante 1,5 h, y la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre sílice gel, usando acetato de etilo al 40 % en CH₂Cl₂, dio el compuesto del título (350 mg, 16 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (s, 18H), 4,03 (d a, 4H, J = 6 Hz), 5,26 (s a, 2H).

Preparación de éster etílico del ácido (4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enoico:

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-propil)-carbámico (310 mg, 1,08 mmol) en benceno (20 ml) se añadió (carbetoimetileno)-trifenil fosforano (825 mg, 2,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró mediante concentración. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, usando CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (290 mg, 75 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,26 (t, 3H, J = 9,0 Hz), 1,42 (s, 18H), 3,87 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,09 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,15 (c, 2H, J = 9,0 Hz), 5,34 (s a, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [2-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)-4-hidroxibut-2-enil]-carbámico:

A una solución del éster anterior (290 mg, 0,81 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIBAL (1,0 M en CH₂Cl₂) (2,4 ml,

2,42 mmol) a -78 °C. La temperatura se elevó a temperatura ambiente después de 40 minutos. Después de 1 hora, la reacción se inactivó con sal de la Rochelle (10 ml) y se agitó durante una noche. Después, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos al 50 %/acetato de etilo proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido (210 mg, 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (s, 10H), 1,85 (t a, 1H), 3,89 (d, 4H, J = 9,0 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,75 (t a, 1H), 5,55 (s a, 1H), 5,78 (t, 1H, J = 7,5 Hz).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico:

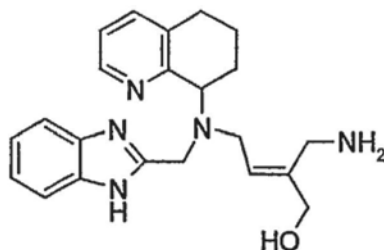
A una solución del alcohol anterior (107 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (70 µl, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió cloruro de metanosulfonilo (30 µl, 0,41 mmol) a 0 °C. Después de 20 minutos a esa temperatura, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (10 ml). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (2 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (150 mg). Este se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (s, 18H), 3,02 (s, 3H), 3,76 (t, 4H, J = 6,0 Hz), 4,89 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,90 (s a, 1H), 4,99 (s a, 1H), 5,64 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

El mesilato anterior (150 mg, 0,43 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (195 mg, 0,52 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (90 ml, 0,52 mmol), y yoduro potásico (7 mg, 0,04 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agitó a 40 °C durante tres días. Después, el disolvente se retiró mediante concentración y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml). La capa orgánica se extrajo con NaHCO₃ saturado (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación mediante cuatro intentos de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, usando CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (0:1:99 → 4:1:95); placa de 1 mm, usando CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (0:1:99 → 2:1:97); placa de 1 mm, usando acetato de etilo; placa de 1 mm, usando CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (1:1:100)) proporcionó el compuesto deseado en forma de una espuma de color blanco (39 mg, 13 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,70 (s, 9H), 2,04-2,11 (m, 3H), 2,56 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 2,77 (t a, 1H), 3,22 (dd, 1H, J = 13,7, 6,2 Hz), 3,39 (dd, 1H, J = 15,6, 5,4 Hz), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,76 (dd, 1H, J = 14,1, 8,1 Hz), 3,96 (dd, 1H, J = 14,1, 4,2 Hz), 4,22 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 4,39 (ABc, 2H, J = 38,4, 14,4 Hz), 5,20 (m a, 1H), 5,47 (m a, 1H), 6,72 (dd, 1H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 3,9 Hz).

Preparación de 3-aminometil-*N'*-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la diamina anterior (39 mg, 0,06 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió a ácido acético saturado con ácido bromhídrico (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió éter dietílico hasta la precipitación del **COMPUESTO 79**, que se obtuvo en forma de un sólido de color rosa (20 mg, 30 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,76-1,84 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,98 (d a, 2H, J = 5,1 Hz), 3,41 (dm, 1H, J = 15,0 Hz), 3,68-3,70 (m, 3H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,26-4,46 (m, 3H), 6,23 (dd, 1H, J = 10,8, 4,2 Hz), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,73-7,84 (m, 3H), 8,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 6,0 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,22, 20,30, 27,59, 37,12, 42,32, 46,68, 48,91, 59,19, 114,28, 126,03, 127,04, 128,73, 131,00, 136,26, 139,60, 140,88, 148,14, 150,51. EN-EM *m/z* 399 [M+H]⁺, 399 [M+Na]⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₂₈N₆•4,2HBr•2,2H₂O•0,6C₄H₁₀O: C, 36,61; H, 5,36; N, 10,50; Br, 41,93. Encontrado: C, 36,68; H, 5,08; N, 10,48; Br, 41,87.

Ejemplo 80



COMPUESTO 80: Preparación de (E)-2-aminometil-4-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-but-2-en-1-ol

A una solución de 3-amino-1,2-propanodiol (7,75 g, 0,085 mmol) en THF (430 ml) se añadió agua (20 ml), seguido de dicarbonato de *terc*-butilo (19,60 g, 0,0898 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y carbonato sódico saturado (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron para dar éster *terc*-butilico del

ácido (1,2-dihidroxi-etil)-carbámico en forma de un sólido en bruto de color blanco (15 g, 92 %).

A una solución del material en bruto anterior (494 mg, 2,6 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml) se añadió imidazol (236 mg, 3,5 mmol) seguido de TBDMS-Cl (410 mg, 2,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna (sílice de 15 g, 8:1 de hexano/ EtOAc) dio éster *terc*-butilíco del ácido [2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1-hidroxi-etil]-carbámico en forma de un aceite incoloro (555 mg, 70 %). RMN^1H (CDCl_3) δ : 4,96 (s ancho, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

A una solución del material anterior (555 mg, 1,81 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) se añadió NMO (324 mg, 2,77 mmol), seguido de tamices moleculares 3Å (960 mg) y TPAP (62 mg, 0,18 mmol). La solución de color verde-negro se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se supervisó por TLC (2:1 de hexano/ EtOAc -manchado en ninhidrina). La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de gel de sílice y la torta se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para proporcionar el éster *terc*-butilíco del ácido [2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-acetil]-carbámico en forma de un aceite de color amarillo (458 mg, 83 %).

Preparación de éster etílico del ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-but-2-enoico

A la cetona anterior (458 mg, 1,51 mmol) en benceno (8 ml) se añadió (carbetoximetileno) trifenil fosforano (815 mg, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ~40-45 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice de 25 g, 25:1 de hexano/ EtOAc) para dar dos aceites de color amarillo (isómeros *cis/trans*) como productos principales (430 mg en total, 76 %). RMN^1H de isómero *trans* (CDCl_3) δ : 6,06 (s, 1H), 5,41 (s ancho, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (c, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,94 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,42 (s, 9H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). RMN^1H de isómero *cis* (CDCl_3) δ : 5,78 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,14 (c, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,00 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,45 (s, 9H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

A una solución de éster *terc*-butilíco del ácido *trans*-3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-but-2-enoico (0,66 g, 1,8 mmol) en diclorometano (18 ml) se añadió una solución de DIBAL-H (8,8 ml, 1,0 M en CH_2Cl_2 , 8,8 mmol) a 0 °C. La solución se dejó en agitación durante 1 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (20 ml) y la solución se agitó durante una hora más. Las fases se separaron y la fase orgánica se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar, después de cromatografía en columna (1:3 de acetato de etilo/hexano), éster etílico del ácido *trans*-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-but-2-enil]-carbámico (0,255 g, 39 %).

Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (65 μl , 0,8 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,0 mmol) a una solución del alcohol anterior (0,23 g, 0,7 mmol) en diclorometano (7,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. Esto dio, después de tratamiento acuoso, el metanosulfonato alílico en bruto (0,25 g, 80 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido.

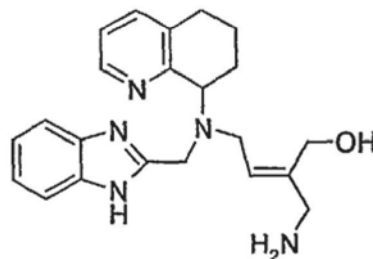
Usando el Procedimiento general D anterior, el metanosulfonato anterior (0,25 g, 0,7 mmol), (N-*terc*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,26 g, 0,70 mmol) y yoduro potásico (6 mg, 35 μmol) se agitaron a 60 °C en acetonitrilo (7,0 ml) y diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna (2,5:97,5 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), el regioisómero alquilado E (0,200 g, 42 %).

Una solución del compuesto anterior (0,20 g, 0,30 mmol) en THF (1,0 ml) se trató con TBAF (0,6 ml, 1,0 M en THF, 0,6 mmol) durante 0,5 horas. Esto dio, después de cromatografía en columna (1:99 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), el éster *terc*-butilíco del ácido E-2-[[[3-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)-4-hidroxi-but-2-enil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico di-boc-protegido (60 mg, 38 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 1,65 (a, 1H), 1,69 (s, 9H), 2,11 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,29 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,46 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 5,50 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,24 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,26 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz).

El material anterior (60 mg, 0,11 mmol) se disolvió después en TFA puro (1 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) y NaOH acuoso al 15 % hasta pH = 13. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar la base libre del **COMPUESTO 80** en forma de un polvo de flujo libre de color amarillo pálido (14 mg, 10 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,66 (a, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,00 (a, 1H), 2,17 (a, 1H), 2,80 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,90 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,01 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 4,10 (a, 3H), 5,64 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,54 (a, 2H), 8,49 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); RMN^{13}C (CDCl_3) δ 21,46, 23,21, 29,47, 39,86, 47,47, 49,46, 61,34, 67,08, 115,11 (3C), 122,165 (2C), 122,62, 126,31 (2C), 135,25, 137,97,

142,19, 147,02, 155,11, 157,26. EN-EM m/z 378 (M+H). Anal. Calc. para $C_{22}H_{27}N_5O \cdot 0,7CH_2Cl_2$: C, 62,40; H, 6,55; N, 16,03. Encontrado: C, 62,70; H, 6,70; N, 15,97.

Ejemplo 81



COMPUESTO 81: Preparación de (Z)-2-aminometil-4-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-but-2-en-1-ol

A una solución de éster etílico del ácido *cis*-3-*terc*-butoxicarbonilarnino-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-but-2-enoico (0,49 g, 1,3 mmol) en diclorometano (13 ml) se añadió una solución de DIBAL-H (6,5 ml, 1,0 M en CH_2Cl_2 , 6,5 mmol) a 0 °C. La solución se dejó en agitación durante 1 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (15 ml) y la solución se agitó durante otra hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar el éster *terc*-butílico del ácido *cis*-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-but-2-enil]-carbámico (0,33 g, 77 %).

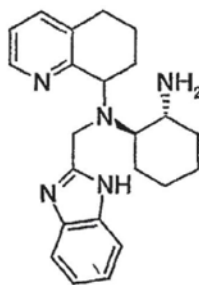
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (39 μ l, 0,42 mmol) y trietilamina (0,090 ml, 0,63 mmol) a una solución del alcohol anterior (0,14 g, 0,42 mmol) en diclorometano (4,2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. Esto dio, después de tratamiento acuoso, el metanosulfonato alílico en bruto (0,14 g) que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

Usando el procedimiento general para N-alkilación, el metanosulfonato (0,14 g, 0,42 mmol), (N-*terc*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amina (0,16 g, 0,42 mmol) y yoduro potásico (3 mg, 21 μ mol) se agitaron a 60 °C en acetonitrilo (4,2 ml) y diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,63 mmol) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna (1:99 de MeOH/ CH_2Cl_2), el regioisómero Z alkilado deseado (0,100 g, 34 %).

Una solución del compuesto anterior (0,10 g, 0,16 mmol) en THF (2 ml) y HCl 3 N (2 ml) se agitó durante 1,5 horas. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió hidróxido sódico acuoso al 15 % hasta que el pH = 12. Después, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Esto dio, después de cromatografía radial (8:2,5:89,5 de MeOH/ NH_4OH/CH_2Cl_2), éster *terc*-butílico del ácido Z-{4-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-2-hidroxi-metil-but-2-enil}-carbámico (35 mg, 58 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,40 (s, 9H), 1,77 (a, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,64 (a, 2H), 3,72 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 3,92 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,02 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,58 (m, NH), 7,18 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,68 (a, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

El compuesto anterior (35 mg, 0,07 mmol) se disolvió después en TFA puro (1 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) y NaOH acuoso al 15 % hasta pH = 12. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía radial (8:2,5:89,5 de MeOH/ NH_4OH/CH_2Cl_2), la base libre del **COMPUESTO 81** en forma de un polvo de flujo libre de color amarillo pálido (18 mg, 68 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,75 (a, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,08 (a, 2H), 2,85 (m, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,78 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 3,95 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,11 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,46 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,58 (a, 2H), 8,53 (d, 1H, J = 3,3 Hz); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 20,88, 23,54, 29,20, 47,22, 47,74, 49,28, 59,50, 61,77, 115,24 (3C), 122,42 (2C), 122,82, 125,40 (2C), 135,27, 138,23, 143,73, 146,88, 155,01, 157,26. EN-EM m/z 378 (M+H). Anal. Calc. para $C_{22}H_{27}N_5O \cdot 0,7CH_2Cl_2 \cdot 0,2C_6H_{12}$: C, 63,26; H, 6,84; N, 15,43. Encontrado: C, 63,36; H, 6,79; N, 15,59.

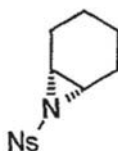
Ejemplo 82



- 5 **COMPUESTO 82:** Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,2-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de *N*-(2-nitrobencenosulfonil)-7-azabicyclo[4,1,0]heptano (*N*-(2-nitrobencenosulfonil)-1,2-ciclohexenoaziridina):

10



- Una solución de clorhidrato de *trans*-2-aminociclohexanol (1,185 g, 7,81 mmol) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (1,73 g, 7,81 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno mientras se añadía Et₃N (2,40 ml, 17,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 35 minutos, después se concentró al vacío. Se añadió agua (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (2 x 30 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar una espuma de color verde (2,32 g).

- Una solución de la espuma anterior y Et₃N (1,3 ml, 9,3 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de argón mientras se añadía cloruro de metanosulfonilo (0,66 ml, 8,5 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos, después, el baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos y después la solución se concentró al vacío. Se añadieron agua (30 ml) y NaHCO₃ saturado (ac) (30 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml, 3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el mesilato en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (2,65 g).

- El mesilato en bruto (2,65 g, 7,0 mmol) se agitó en forma de una suspensión en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente mientras se añadía una solución de KOH al 85 % (2,01 g, 35,9 mmol) en H₂O (12 ml). La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y salmuera (40 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con EtOAc (1 x 40 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25 %/hexanos) para dar la aziridina deseada en forma de cristales incoloros (1,54 g, 71 % en 3 etapas). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,23-1,30 (m, 2H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 4H), 3,22 (dd, 2H, J = 6, 1 Hz), 7,72-7,76 (m, 3H), 8,18-8,20 (m, 1H).

- Una solución de la *N*-(2-nitrobencenosulfonil)-1,2-ciclohexenoaziridina anterior (341 mg, 1,21 mmol), (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (434 mg, 1,15 mmol) y Et₃N (0,16 ml, 1,15 mmol) en THF (5 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 días. Después, la solución se enfrió, se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 después 96:4) para dar el producto alquilado deseado en forma de una espuma de color amarillo (411 mg, 54 %).

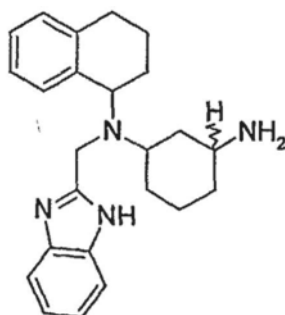
- La espuma del aceite anterior (271 mg, 0,41 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂/TFA (1:1,2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la reacción se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y NaOH 1 N (30 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el material desprotegido de Boc en forma de una espuma de color amarillo (159 mg, 69 %).

- Desprotección del grupo 2-nitrobencenosulfonamida (nosilo): A una solución agitada del aducto protegido con nosilo anterior (159 mg, 0,28 mmol) en CH₃CN seco (5 ml) se añadió bencenotiol (0,175 ml, 1,71 mmol) y carbonato potásico en polvo (240 mg, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para

dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina básica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0 seguido de 95:5) proporcionó la amina deseada (85 mg, 80%) en forma de una espuma de color amarillo.

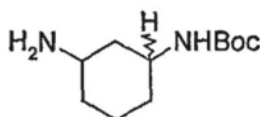
- 5 Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (34 mg, 0,091 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 82** (38 mg, 65%) en forma de un sólido de color blanco. RMN^1H (D_2O) δ 1,36-1,46 (m, 2H), 1,59-1,91 (m, 5H), 2,22-2,32 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,44-3,56 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 4,42 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 4,65 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (dd, 1H, $J = 7,5, 6$ Hz), 7,51 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 7,59 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 7,86 (d; 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); RMN^{13}C (D_2O) δ 19,35, 22,02, 22,46, 23,56, 26,46, 27,94, 29,94, 37,81, 50,82, 61,34, 66,88, 112,92, 123,83, 126,14, 129,54, 138,38, 139,34, 146,03, 148,26, 148,34. EN-EM m/z 376 (M^+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\cdot 2,9\text{HBr}\cdot 1,8\text{H}_2\text{O}$: C, 42,99; H, 5,57; N, 10,90; Br, 36,06. Encontrado: C, 43,29; H, 5,55; N, 10,60; Br, 35,67.

Ejemplo 83



COMPUESTO 83: Preparación de N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-1,3-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de N-*tert*-butoxicarbonil-1,3-ciclohexanodiamina (Smith, J.; Liras, J.L.; Schneider, S.E.; Anslyn, E. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8811-8818):



A una solución de 1,3-ciclohexanodiamina (*cis* y *trans*) (1,00 g, 8,76 mmol) en CHCl_3 (20 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,95 g, 4,35 mmol) en CHCl_3 (15 ml) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 3 horas. La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90:8:2) para proporcionar el compuesto del título (0,66 g, 35 % basado en la diamina de partida) en forma de un aceite transparente.

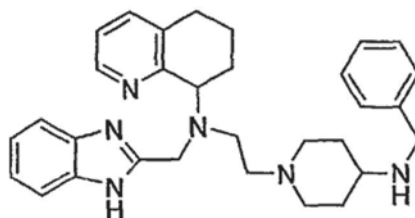
Siguiendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (444 mg, 3,00 mmol) y N-*tert*-butoxicarbonil-1,3-ciclohexanodiamina (660 mg, 3,08 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió AcOH (0,4 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (822 mg, 3,88 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96:4) proporcionó la amina deseada (370 mg, 60 %) en forma de una mezcla de inseparable diastereómeros.

Siguiendo el procedimiento general para N-alquilación: A una solución agitada de la espuma de color amarillo anterior (370 mg, 1,07 mmol) en CH_3CN (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,01 mmol), KI (30 mg, 0,18 mmol) y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)benzimidazol (343 mg, 1,29 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La purificación de la espuma de color naranja resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96:4 después 92:8) proporcionó la amina alquilada deseada (430 mg, 70%) en forma de una mezcla de diastereómeros.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma anterior (96 mg, 0,17 mmol) en la sal bromhidrato con retirada simultánea del grupo protector N-*tert*-butoxicarbonilo, seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 83** (96 mg, 88 %) en forma de un sólido de color naranja (mezcla de diastereómeros). RMN^1H (D_2O) δ 1,27-1,64 (m, 4H), 1,74-2,00 (m, 4H), 2,07-2,38 (m, 3H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 4,43-4,62 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7,76 (dd, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,28 (d a, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,57-8,60 (m, 1H); RMN^{13}C (D_2O) δ 19,58, 20,71, 22,37, 22,45, 24,23, 27,21, 27,51, 28,60, 29,16, 29,70, 30,54, 31,08, 31,75, 34,35, 36,21, 43,65, 48,61, 49,79, 54,46, 58,57, 58,70,

58,93, 114,23, 125,86, 127,05, 130,91, 139,16, 140,55, 148,03, 151,18, 151,26, 151,83. EN-EM m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para $C_{23}H_{29}N_5 \cdot 3,0HBr \cdot 1,96H_2O$: C, 42,34; H, 5,53; N, 10,73; Br, 36,74. Encontrado: C, 42,27; H, 5,59; N, 10,37; Br, 37,04.

5 Ejemplo 85



COMPUESTO 85: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[2-(4-bencilamino-piperidin-1-il)-etil-1-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

A una solución de *N*-Boc-piperidona (3,0 g, 15,1 mmol) en THF (76 ml) se añadió bencilamina (1,65 ml, 15,1 mmol), ácido acético (0,86 ml, 15,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (4,8 g, 22,6 mmol). Después de agitar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió CH_2Cl_2 (50 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). La fase orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar éster *terc*-butilico del ácido 4-bencilamino-piperidin-1-carboxílico (4,30 g, 98 %).

El material en bruto anterior (4,30 g, 14,8 mmol) y cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (3,60 g, 16,3 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (75 ml) y se añadió trietilamina (2,68 ml, 19,2 mmol). La solución se agitó durante 16 h y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (70 ml). La fase orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto dio, después de cromatografía en columna (CH_2Cl_2), el sustrato protegido con nosilo deseado (3,92 g, 56 %).

Una solución del material anterior (3,92 g, 8,2 mmol) en 1:1 de TFA/ CH_2Cl_2 (26 ml) se agitó durante 0,5 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (50 ml), una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), y NaOH acuoso al 15 % (10 ml) hasta pH = 14. La fase orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó la amina cíclica no protegida deseada (2,74 g, 89 %).

A una solución de la amina cíclica (2,74 g, 7,3 mmol) en acetonitrilo anhidro (73 ml) se añadió 2-bromoetanol (0,52 ml, 7,3 mmol), y trietilamina (1,25 ml, 8,7 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas, y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después de separar la fase orgánica y de lavar con salmuera (35 ml), los extractos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Esto dio, después de cromatografía en columna (2:98 de MeOH/ CH_2Cl_2), *N*-bencil-*N*-[1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-il]-2-nitro-benzenosulfonamida en forma de un sólido incoloro (1,62 g, 53 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,62-1,71 (m, 4H), 2,14 (dt, 2H, J = 12,0, 3,0 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,88 (d a, 2H, J = 12,0 Hz), 3,53 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,92 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (100 μ l, 1,2 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) a una solución del alcohol anterior (0,40 g, 0,95 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esto dio, después de tratamiento acuoso, el metanosulfonato en bruto deseado (0,53 g, cuant.) en forma un sólido de color blanco que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

Usando el procedimiento general para *N*-alquilación, el metanosulfonato en bruto (0,47 g, 0,94 mmol) y (N-*terc*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,36 g, 0,94 mmol) se agitó a temperatura ambiente en acetonitrilo (10 ml) y diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol) durante 16 horas. Esto produjo, después de tratamiento y cromatografía en columna (5:95 de MeOH/ CH_2Cl_2), éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[2-[4-(bencil-2-nitrobenzenosulfonil-amino)-piperidin-1-il]-etil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en forma de un sólido escamoso incoloro (0,25 g, 34 %).

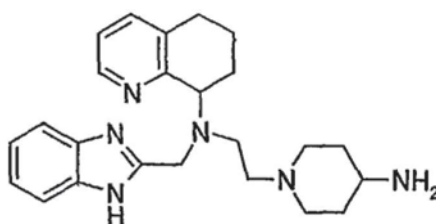
A una solución del material anterior (0,25 g, 0,32 mmol) y tiofenol (0,17 ml, 1,6 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,0 ml) se añadió carbonato potásico (0,27 g, 1,9 mmol). La reacción se agitó durante 5 h. Después, se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía en columna (5:95 de MeOH/ CH_2Cl_2), el producto desprotegido de nosilo deseado (0,75 g, 60 %).

A una solución del material anterior (75 mg, 0,15 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (100 mg, 0,45 mmol). La solución se dejó en agitación durante 16 h y después se concentró a presión reducida. Esto

dio, después de cromatografía radial (1,5:1,5:97 de MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂), el producto di-boc-prottegido deseado (42 mg, 40 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,32 (s a, 9H), 1,47 (s a, 5H), 1,67 (s, 9H), 1,77 (s a, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,73 (m, 6H), 4,22 (m, 1H), 4,26 (s a, 2H), 4,53 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,97 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,23 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

Usando el procedimiento general D: El material anterior (24 mg, 0,0345 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 85** (26 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,82 (m a, 1H), 1,97 (m, 3H), 2,17 (m a, 1H), 2,45 (m, 3H), 3,00-3,23 (m a, 5H), 3,38-3,75 (m a, 6H), 4,29 (s, 2H), 4,39 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,50 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,47 (s a, 5H), 7,60 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,83 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 5,7 Hz), RMN ¹³C (D₂O) δ 20,29, 20,64, 26,15 (2C), 27,65, 46,41, 47,13, 49,13, 51,39 (2C), 51,91, 54,39, 60,07, 114,41 (2C), 126,16, 127,06 (2C), 129,82 (2C), 130,16 (2C), 130,26, 130,71, 31,30, 139,85 (2C), 140,96, 148,27, 149,95, 150,18. EN-EM *m/z* 495 (M+H). Anal. Calc. para C₃₁H₃₈N₆O₄·2HBr·3,0H₂O: C, 42,05; H, 5,49; N, 9,49; Br, 37,51. Encontrado: C, 42,13; H, 5,64; N, 9,16; Br, 37,53.

Ejemplo 86



COMPUESTO 86: Preparación de [2-(4-amino-piperidin-1-il)-etil]-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina] (sal bromhidrato).

A una solución de N-bencil-N-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-2-nitro-bencenosulfonamida (0,62 g, 1,5 mmol) y tiofenol (0,76 ml, 7,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (9 ml) se añadió carbonato potásico (1,22 g, 8,8 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite para dar, después de cromatografía en columna (10:90 de MeOH/CH₂Cl₂), el intermedio desprotegido de nosilo deseado (0,30 g, 86 %).

El material anterior (0,30 g, 1,3 mmol) se disolvió en etanol anhidro (15 ml) y la solución se purgó con gas de nitrógeno. Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (130 mg) y la mezcla de reacción se dejó en agitación en una nueva atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite para proporcionar un residuo en bruto de color amarillo de 2-(4-amino-piperidin-1-il)-etanol (0,20 g, cuant.).

A una solución del material anterior (0,20 g, 1,5 mmol) en THF anhidro (7,5 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,37 g, 1,7 mmol). La solución se dejó en agitación durante 16 h y después se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía en columna (5:95 de MeOH/CH₂Cl₂), la amina protegida con boc deseada (0,14 g, 37 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,92 (d a, 2H), 2,14 (t a, 2H), 2,50 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,82 (d a, 2H), 3,45 (a, 1H), 3,57 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,48 (a, NH).

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (60 µl, 0,7 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,9 mmol) a una solución del material anterior (0,14 g, 0,6 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esto dio, después de tratamiento acuoso, el metanosulfonato deseado (0,16 g) que se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Usando el procedimiento general para N-alquilación, el metanosulfonato en bruto (0,16 g, 0,5 mmol) y (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-amina (0,18 g, 0,44 mmol) se agitó a temperatura ambiente en acetonitrilo (5 ml) y diisopropiltilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) durante 16 horas. Esto produjo, después de tratamiento y cromatografía en columna (5:95 de MeOH/CH₂Cl₂), el producto alquilado deseado (27 mg, 12 %).

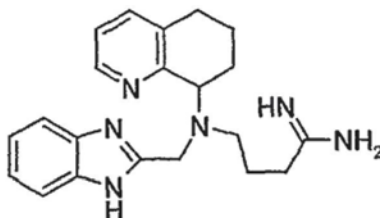
El material anterior (27 mg, 0,042 mmol) se disolvió en HCl 6 N (1 ml) y se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió NaOH acuoso al 15 % (2 ml) hasta pH = 12, y la fase acuosa se concentró a presión reducida. Esto dio, después de filtrar en metanol y de cromatografía radial (5:1:94 de MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂) la base libre desprotegida de SEM deseada (12 mg, 69 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,66-2,95 (m, 8H), 3,74 (s, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 15,0 Hz), 4,13 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,58 (m, 2H), 8,49 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

Usando el procedimiento general D: El material anterior (12 mg, 0,030 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 86** (14 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,85-2,05 (m a, 3H), 2,20-2,30 (m a, 3H), 2,47 (m, 1H), 3,00 (m a, 2H), 3,15 (m a, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,44-3,63 (m a, 4H), 4,35 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,47 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,80-4,93 (a, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 8,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz),

8,58 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,30, 20,64, 27,29 (2C), 27,65, 45,53, 46,43, 47,14, 51,41 (2C), 54,36, 60,08, 114,44 (2C), 126,08, 126,90 (2C), 131,59, 139,88, 140,86 (2C), 148,10, 150,06, 150,30. EN-EM m/z 405 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6 \cdot 4,1\text{HBr} \cdot 3,3\text{H}_2\text{O}$: C, 36,41; H, 5,42; N, 10,62; Br, 40,93. Encontrado: C, 36,52; H, 5,49; N, 10,26; Br, 40,94.

5

Ejemplo 87



10 **COMPUESTO 87:** Preparación de 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butiramidina (sal bromhidrato).

Se disolvió [N-(*terc*-butoxicarbonil)-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-(3-ciano-prop-1-il)-amina (0,14 g, 0,30 mmol) en metanol anhidro (3 ml) y se añadió éter dietílico anhidro (5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 0,5 horas hasta saturación. Después, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo se lavó con éter dietílico (3 x 20 ml) y se secó al vacío. Esto proporcionó el éster metílico del ácido 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butirimídico requerido (sal clorhidrato), que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

20

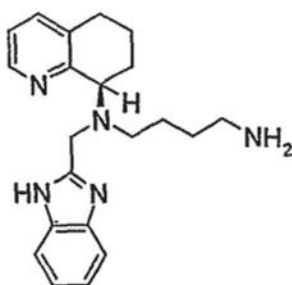
La sal anterior (0,30 mmol) se disolvió en una solución de amoníaco en metanol (2 M, 3 ml, 1,5 mmol), y se agitó durante 16 horas. Después, la solución se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (10:1:89 de MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar la base libre de 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butiramidina deseada en forma de un sólido cristalino (42 mg, 38 %, 2 etapas). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,50 (m, 1H), 1,73-1,95 (m a, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,40-2,80 (m a, 6H), 3,91 (m, 1H), 3,95 (d a, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,10 (d a, 1H, $J = 15,0$ Hz), 7,10 (a, 3H), 7,37 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,55 (a, 2H), 8,44 (a, 1H), 8,87 (a, NH), 9,51 (a, NH).

25

Usando el procedimiento general D: El material anterior (42 mg, 0,11 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 87** (28 mg). RMN ^1H (D_2O) δ 1,85 (m a, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,17 (m a, 1H), 2,37 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz), 2,56 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,00 (a, 2H), 4,37 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,48 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 7,60 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,62 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,37, 20,50, 25,60, 27,63, 30,11, 47,89, 50,91, 60,41, 114,27 (2C), 126,01, 127,02 (2C), 130,99, 139,43, 140,74 (2C), 148,20, 151,41, 152,06. EN-EM m/z 363 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 3,1\text{HBr} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O} \cdot 0,3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40,17; H, 5,27; N, 12,66; Br, 37,32. Encontrado: C, 40,09; H, 5,27; N, 12,62; Br, 37,31.

35

Ejemplo 88



40

COMPUESTO 88: Preparación de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(R)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (cristal).

Solución A: A una solución de cloruro de cinc (II) anhidro (70,80 g, 0,52 mol) en tetrahydrofurano (320 ml) a temperatura ambiente se añadió borohidruro sódico (17,86 g, 0,47 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la solución se enfrió a -20 °C.

45

Solución B: A una solución de (R)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)amina (70,0 g, 0,47 mol) y 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (102,59 g, 0,47 mol) en tetrahydrofurano (160 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (65,28 g, 0,47 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la suspensión se filtró y se enfrió a -20 °C. El filtrado frío se añadió lentamente a la Solución A mediante una cánula

50

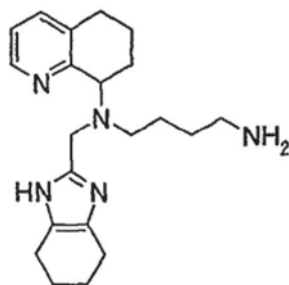
durante 35 minutos. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 hora, hasta que se completó la reacción según una alícuota de RMN. Después, la reacción se neutralizó mediante la adición cuidadosa de HCl 6 N hasta pH = 2-3, manteniendo la temperatura por debajo de -7 °C. Después, la solución se calentó a 22 °C y se basificó con Na₂CO₃ al 13 % p/v (ac) hasta pH = 4. El tetrahidrofurano se retiró a presión reducida y el concentrado se diluyó con agua (700 ml) y CH₂Cl₂ (530 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidróxido de amonio concentrado (1 x 230 ml) y agua (1 x 315 ml). Después, la fase orgánica se concentró a 200-250 ml y se filtró a través de un lecho de gel de sílice acondicionado (14 g). El gel de sílice se enjuagó con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a 100-150 ml y se diluyó con diisopropil éter (1000 ml). La solución se concentró a 300-350 ml y se enfrió a -10 °C, temperatura a la cual en producto empezó a precipitar. Se continuó la agitación mecánica durante 45 minutos a -10 °C, tiempo después del cual el producto se recogió por filtración. El producto se lavó con diisopropil éter (100 ml) y se secó a presión reducida para dar 2-{4-[(R)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)amino]-butil}-isoindol-1,3-diona pura (135,3 g, 82 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 1,55-1,85 (m, 6H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,50 (a, 1H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,65-3,80 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H, J = 4,5 y 7,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 2H), 8,36 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

A una solución de 2-{4-[(R)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)amino]-butil}-isoindol-1,3-diona (135,3 g, 0,39 mol) y éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-bencimidazol-1-carboxílico (103 g, 0,39 mol) en acetonitrilo (780 ml) a temperatura ambiente se añadió diisopropil-etilamina (101 ml, 0,58 mol) y yoduro potásico (6,4 g, 0,04 mol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y se redisolvió en metil *t*-butil éter (500 ml) y agua (500 ml). El pH se ajustó a 2 con HCl 6 N, después las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con metil *t*-butil éter (500 ml). La fase acuosa se agitó durante 22 horas, añadiendo HCl 6 N según se necesitó para mantener pH = 2. La solución se basificó a pH 10-11 con NaOH 10 N y se extrajo con tolueno (2 x 1,5 l). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-{4-[(R)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona (209 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 0,75-1,75 (serie de m, 5H), 1,80-2,10 (2m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,55-2,90 (m, 4H), 3,52 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,01 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,60 (d, 1H, J = 3,5 Hz).

A una solución de 2-{4-[(R)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona (209 g, máx. 0,39 mol) en metanol (2 l) a temperatura ambiente se añadió hidrato de hidrazina (179 ml, 3,12 mol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en 1N hasta pH = 2-3. La suspensión resultante se filtró. El filtrado se basificó a pH = 6 con NaOH 10 N y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 400 ml). La fase acuosa se basificó adicionalmente a pH = 12 con NaOH 10 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1000 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida a aproximadamente 1,4 l. Se añadió carbón vegetal (48 g) y la suspensión se agitó durante 1 hora. El carbón vegetal se retiró mediante filtración y el filtrado se filtró a través de un lecho seco de gel de sílice (140 g). La sílice se eluyó con 20:1 de CH₂Cl₂: MeOH hasta que no pudo verse más producto por UV (1,0 l). El filtrado se lavó con NaOH 0,1 N (1 x 800 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina amorfa (99 g, 73 % en dos etapas). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 1,05-1,35 (m, 4H), 1,30-1,50 (m, 1H), 1,60-1,85 (2m, 2H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,25-2,70 (m, 6H), 3,75-4,00 (m, 3H), 6,90 (dd, 1H, J = 4,5 y 7,5 Hz), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35-7,45 (m, 2H), 8,37 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

Se diluyó *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina amorfa (90,98 g, 0,260 mol) con acetato de etilo (730 ml, 0,125 g/ml) y se calentó con agitación hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto (T_{máx} = 62 °C). La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, los cristales se recogieron en un embudo Buchner en una atmósfera de N₂. Los cristales se secaron a presión reducida, después se molieron con un mortero y una mano de mortero. Después, los cristales se secaron en un horno de vacío (40 °C, superior a 0,1 MPa (30 "Hg)) durante dos noches para dar cristales de *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (69,52 g, 77 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,21-1,47 (m, 4H), 1,58-1,73 (m, 1H), 1,82-2,06 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 2H), 2,45-2,59 (m, 3H), 2,64-2,89 (m, 3H), 3,97-4,12 (m, 3H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,53-7,60 (m, 2H), 8,57 (d, 1H, J = 4,2 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,15, 23,50, 25,78, 28,96, 30,96, 41,61, 49,23, 50,26, 61,62, 114-83, 121,22, 121,88, 134,28, 137,01, 146,42, 156,49, 157,39. Pureza (HPLC) = 99,40 %. Exceso enantiomérico (HPLC) = 99,66 %. Hidrazina (HPLC) = 4,7 ppm. EN-EM *m/z* 350 (M+H). Anal Calc. para C₂₁H₂₇N₅: C, 72,17; H, 7,79; N, 20,04. Encontrado: C, 71,82; H, 7,74; N, 19,74.

Ejemplo 89



5 **COMPUESTO 89:** Preparación de N^4 -(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina.

10 A una solución de 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol (1,9992 g, 16,4 mmol) y trietilamina (4,60 ml, 32,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de dimetilsulfamóilo (1,76 ml, 16,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. Se añadió CH_2Cl_2 (80 ml) y la fase orgánica se lavó con agua destilada (1 x 80 ml). El lavado acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 40 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 80 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de hexanos-EtOAc) proporcionó 2,89 g (77 %) de dimetilamida del ácido 4,5,6,7-tetrahydro-benzoimidazol-1-sulfónico en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,77-1,86 (m, 4H), 2,58-2,61 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,87 (s, 6H), 7,77 (s, 1H).

20 Se preparó dimetilamida del ácido 2-formil-4,5,6,7-tetrahydro-benzoimidazol-1-sulfónico siguiendo una modificación del procedimiento encontrado en el Journal of Medicinal Chemistry, 40; 14, 1997, 2205. A una solución de dimetilamida del ácido 4,5,6,7-tetrahydro-benzoimidazol-1-sulfónico (2,67 g, 11,6 mmol) en THF seco (100 ml) en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota n-butil-litio 2,5 M en hexanos (7,0 ml, 17,5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió gota a gota DMF (1,1 ml, 13,9 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió NH_4Cl saturado (25 ml), y la mezcla de reacción se concentró, y después se diluyó con CH_2Cl_2 (500 ml) y agua destilada (25 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de hexanos-EtOAc) proporcionó 1,53 g (51 %) de dimetilamida del ácido 2-formil-4,5,6,7-tetrahydro-benzoimidazol-1-sulfónico en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,82-1,86 (m, 4H), 2,66-2,68 (m, 2H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 9,99 (s, 1H).

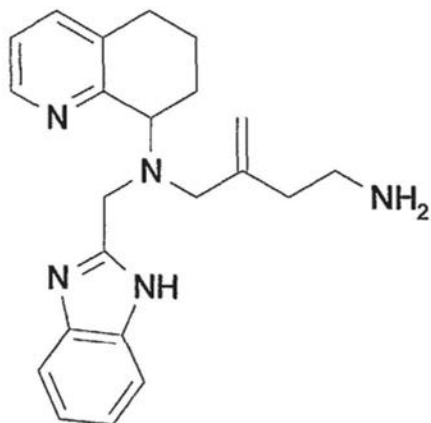
30 A una solución de dimetilamida del ácido 2-formil-4,5,6,7-tetrahydro-benzoimidazol-1-sulfónico (0,3991 g, 1,5 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (0,4424 g, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,5539 g, 2,6 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió NaHCO_3 saturado (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 75 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (33:1:1 de CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH) proporcionó 0,4564 g (52 %) de dimetilamida del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzoimidazol-1-sulfónico en forma de una espuma de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,28 (t, 2H, J = 9 Hz), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 6H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,50-2,73 (m, 7 H), 2,92 (s, 2H), 2,95 (s, 4H), 3,52-3,57 (m, 2H), 4,17-4,22 (m, 2H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,32 (d, 1H, J = 3 Hz).

45 Se agitaron a reflujo ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzoimidazol-1-sulfónico (0,4564 g, 0,77 mmol) y HCl 2 N (7,5 ml) durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH acuoso al 15 % (p/v) (5 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. Se aislaron 0,2466 g (64 %) de la 2-{4-[(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona en bruto en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,37-1,39 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 10H), 1,98-2,11 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 8H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,66-3,86 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H).

55 A una solución de 2-{4-[(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona (0,2466 g, 0,51 mmol) en etanol (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,3 ml, 2,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, y la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de

CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,1031 g (58 %) del **COMPUESTO 89** en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,32-1,43 (m, 5H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 5H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,45-2,60 (m, 9H), 2,69-2,71 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 3 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 20,80, 22,38, 22,71, 23,07, 25,37, 28,77, 30,54, 41,23, 48,53, 49,81, 60,54, 121,36, 133,94, 136,52, 146,20, 146,32, 157,37. EN-EM *m/z* 354,5 (M+H). Anal. Calc. para (C₂₁H₃₁N₅)0,7(H₂O)0,1(CH₂Cl₂): C, 67,65; H, 8,77; N, 18,69. Encontrado: C, 67,46; H, 8,80; N, 18,43.

Ejemplo 90



COMPUESTO 90: Preparación de *N*⁴-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-metilen-*N*⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

A una solución agitada fría (0 °C) de AlCl₃ (9,43 g, 70,7 mmol) en Et₂O (250 ml) se añadió LiAlH₄ en polvo (8,10 g, 213 mmol). Después de haber agitado la suspensión de color gris resultante durante 40 minutos, se añadió gota a gota una solución de itaconato de dimetilo (8,49 g, 53,7 mmol) en Et₂O (130 ml), mediante una cánula, durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 60 minutos más, y después se trató con NH₄Cl acuoso saturado (110 ml). La mezcla se diluyó con Et₂O (500 ml) y se filtró a través de un papel de filtro. El filtrado se concentró y se obtuvieron 4,52 g de 2-metilen-butano-1,4-diol en forma de un aceite de color amarillo pálido. A una solución agitada de 2-metilen-butano-1,4-diol (4,52 g, 44,3 mmol) en CH₂Cl₂ (330 ml), a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (10,0 ml, 71,7 mmol) seguido de anhídrido benzoico (7,53 g, 33,3 mmol). Después de 16 horas, la mezcla se lavó secuencialmente con HCl 1,0 M (2 x 35 ml), NH₄Cl acuoso saturado (2 x 50 ml), y salmuera (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 3,57 g (32 % a partir de itaconato de dimetilo) de una mezcla ~5,5:1 de 4-hidroxi-2-metilen-butil éster del ácido benzoico y 3-hidroximetil-but-3-enil éster del ácido benzoico.

A una mezcla ~5,5:1 de 4-hidroxi-2-metilen-butil éster del ácido benzoico y 3-hidroximetilbut-3-enil éster del ácido benzoico (3,57 g, 17,3 mmol) en CH₂Cl₂ (175 ml) se añadió Et₃N (6,00 ml, 43,0 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (2,40 ml, 31,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El aceite resultante se disolvió en DMF (90 ml), se trató con ftalimida potásica (6,38 g, 34,4 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 24 horas después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), salmuera (90 ml), y agua (45 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 x 25 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (4:1 de hexanos-acetato de etilo) y proporcionó 4,11 g (71 %) de una mezcla ~3:1 de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metilen-butil éster del ácido benzoico y 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-but-3-enil éster del ácido benzoico.

A una mezcla ~3:1 de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metilen-butil éster del ácido benzoico y 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-but-3-enil éster del ácido benzoico (4,11 g, 12,3 mmol) en metanol (123 ml) se añadió NaOH (1,21 g, 30,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (125 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 0,83 g (29 %) de 2-(3-hidroximetil-but-3-enil)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco y 0,19 g (7 %) de 2-(4-hidroxi-2-metilen-butil)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco.

2-(3-Hidroximetil-but-3-enil)-isoindol-1,3-diona: RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,07 (s a, 1H), 2,49 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,91 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,18 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 32,67, 37,04, 66,30, 113,60, 123,30, 132,00, 134,02, 145,30, 168,60; EN-EM *m/z* 231 (M+H). 2-(4-Hidroxi-2-metilen-butil)-isoindol-1,3-diona: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,88 (s a, 1H), 2,36 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 3,83 (m,

2H), 4,29 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,84-7,88 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 37,64, 42,24, 61,21, 114,23, 123,84, 132,37, 134,53, 140,73, 168,57; EN-EM m/z 231 (M+H).

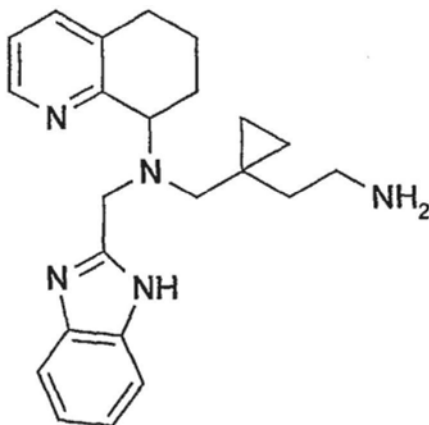
A una solución de 2-(3-hidroximetil-but-3-enil)-isoindol-1,3-diona (0,229 g, 0,99 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió Et_3N (0,28 ml, 2,01 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar 0,31 g (100 %) de un aceite de color amarillo.

Usando el Procedimiento General de N-alkilación: Una solución del aceite anterior (0,31 g), (1-*terc*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (0,252 g, 0,67 mmol), KI (33 mg, 0,20 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,00 mmol) en CH_3CN (13 ml) se calentó a 60 °C durante 21 horas. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 239 mg (60 %) de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metilen-butil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico o en forma de una espuma de color beige.

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metilen-butil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (0,239 g, 0,40 mmol) en etanol (8 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,40 ml, 8,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 86 mg (55 %) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre en la sal bromhidrato seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 90** (97 mg, 69 %) en forma de un sólido de color beis. RMN ^1H (D_2O) δ 1,75-1,84 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,24-2,40 (m, 3H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 3H), 3,18 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz), 3,41 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz), 4,37 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,48 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,59-4,62 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 1H), 8,37 (d a, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,69 (d a, 1H, $J = 5,4$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,06, 20,30, 27,82, 31,03, 37,47, 48,28, 57,13, 60,45, 114,26, 118,52, 126,12, 127,05, 130,93, 139,65, 139,79, 141,16, 148,31, 150,83, 151,36; EN-EM m/z 362 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,2\text{H}_2\text{O}$: C, 41,04; H, 5,39; N, 10,88; Br, 37,23. Encontrado: C, 40,99; H, 5,25; N, 10,78; Br, 37,21.

Ejemplo 91



COMPUESTO 91: Preparación de [1-(2-amino-etil)-ciclopropilmetil]-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

A una solución agitada fría (0 °C) de dietil cinc (1,0 M en hexanos, 4,0 ml, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió ClCH_2I puro (0,59 ml, 8,10 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Después de 30 minutos, una solución de 2-(3-hidroximetil-but-3-enil)-isoindol-1,3-diona (0,456 g, 1,97 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se añadió mediante una cánula. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), y se calentó a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de hexanos-acetato de etilo) y proporcionó 0,31 g (64 %) de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-ciclopropano-metanol en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,31-0,34 (m, 2H), 0,38-0,43 (m, 2H), 1,75 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,54 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H);

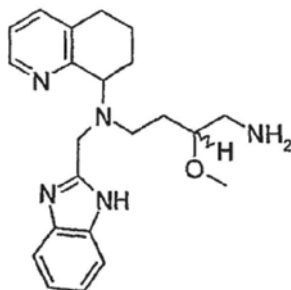
A una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-ciclopropano-metanol (0,31 g, 1,26 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se añadieron secuencialmente tamices moleculares 3Å (0,644 g), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,223 g, 1,90 mmol), y perrutenato tetrapropilamonio (88 mg, 0,25 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y la torta se lavó con éter. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida y se obtuvieron 0,25 g (82 %) de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-ciclopropanocarboxaldehído en forma de un aceite incoloro.

Usando el Procedimiento general B: La reacción de (1-*terc*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (0,269 g, 0,70 mmol) y 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-ciclopropanocarboxaldehído (0,25, 1,03 mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,433 g, 2,04 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) durante 6 horas, seguido de purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 100:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 0,125 g (29 %) de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-ciclopropilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en forma de una espuma de color blanco.

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-ciclopropilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (0,121 g, 0,20 mmol) en etanol (4 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,20 ml, 4,12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1: 1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 39 mg (50 %) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

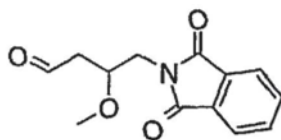
Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre en la sal bromhidrato seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 91** (50 mg, 76%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 0,31-0,41 (m, 3H), 0,52-0,58 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H), 1,75-1,98 (m, 1H), 2,02-2,20 (m, 3H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,44 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 2,81-2,91 (m, 3H), 2,98-3,01 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,69 (dd, 1H, $J = 6,3, 9,3$ Hz), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,79-7,90 (m, 3H), 8,36 (d a, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,71 (d a, 1H, $J = 5,7$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 9,00, 12,17, 15,30, 19,79, 20,30, 27,87, 31,06, 37,62, 48,20, 57,47, 59,82, 114,31, 126,04, 127,00, 131,20, 139,66, 141,14, 148,20, 151,16, 151,31; EN-EM m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,2\text{H}_2\text{O}$: C, 41,99; H, 5,58; N, 10,65; Br, 37,44. Encontrado: C, 42,03; H, 5,41; N, 10,62; Br, 36,42.

Ejemplo 92



COMPUESTO 92: Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-metoxi-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metoxi-butiraldehído:



A una solución de 2-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-butil]-isoindol-1,3-diona (véase el ejemplo de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3,3-difluoro-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina para su preparación) (455 mg, 1,30 mmol) en MeI puro (2 ml) se añadió Ag_2O (224 mg, 0,97 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió, se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml), y se filtró a través de Celite, lavando con $-\text{Et}_2\text{O}$ (75 ml). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (3:1 de hexanos/ EtOAc) para proporcionar el producto metilado (291 mg, 62 %) en forma de un aceite transparente.

Una solución del alcohol protegido con TBS anterior (291 mg, 0,80 mmol) en THF/ HCl 1 N (1: 1, 7 ml) se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (35 ml) y agua (10 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Las fases se

separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el producto en bruto (242 mg) en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

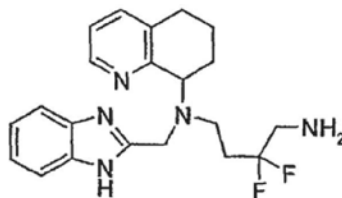
A una solución del alcohol anterior (242 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (265 mg), NMO (137 mg, 1,17 mmol) y TPAP (25 mg, 0,071 mmol) y la reacción se agitó 1,5 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc /hexanos, 1:2) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 48 % en 2 etapas) en forma de un sólido transparente. RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,65-2,69 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,82 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,02-4,08 (m, 1H), 7,74 (dd, 2H, $J = 6$, 3 Hz), 7,86 (dd, 2H, $J = 6$, 3 Hz), 9,78 (s, 1H).

Siguiendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (108 mg, 0,39 mmol) y 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metoxi-butiraldehído (95 mg, 0,385 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (125 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La espuma de color amarillo en bruto resultante (230 mg) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

A una solución de la ftalimida anterior (0,38 mmol) en EtOH (3,5 ml) se añadió hidrazina anhidra (0,06 ml, 1,89 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido de color blanco resultante se filtró a través de un papel de filtro, lavando concienzudamente con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1 después 25:1:1) para dar la amina libre deseada (85 mg, 58 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del material anterior (78 mg, 0,21 mmol) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 92** (124 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (D_2O) mezcla de diastereómeros δ 1,81-1,86 (m a, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,88-3,10 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,50-4,58 (m, 2H), 7,60 (dd, 2H, $J = 6,3$, 3,3 Hz), 7,81 (dd, 2H, $J = 6,3$, 3,3 Hz), 7,88 (t a, 1H, $J = 6,8$ Hz), 8,36 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,63-8,66 (m, 1H); RMN ^{13}C (D_2O) mezcla de diastereómeros δ 20,43, 27,65, 29,90, 30,52, 42,10, 47,48, 48,01, 48,20, 57,04, 57,28, 60,47, 75,71, 75,92, 114,30, 126,02, 127,00, 131,01, 139,45, 140,69, 140,78, 148,21, 151,06, 151,51. EN-EM m/z 380 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 41,00; H, 5,65; N, 10,31; Br, 36,45. Encontrado: C, 41,01; H, 5,62; N, 10,34; Br, 36,39.

Ejemplo 93



COMPUESTO 93: Preparación de N^4 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-3,3-difluoro- N^4 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina

A una mezcla de ftalimida potásica (310,39 g, 1,68 mol) en DMF (1,0 l) a 0 °C se añadió bromuro de alilo (290,4 ml, 3,36 mol) desde un embudo de adición durante 30 minutos. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 5 días. La mezcla se filtró para retirar las sales mientras se lavaba el residuo con acetato de etilo (1 l), y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (0,5 l) y CH_2Cl_2 (0,8 l) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 0,8 l), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar N -alilftalimida en forma de un polvo de color blanco (294 g, 94 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,30 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 5,22 (m, 2H), 5,88 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

Una solución de paraformaldehído (245 g) se calentó a 70 °C en una solución de H_2SO_4 (360 ml) y H_2O (90 ml) usando un baño de agua caliente hasta que la mezcla se volvió homogénea. Después, se añadió N -alilftalimida sólida (133 g, 0,71 mol) durante 10 minutos, manteniendo la exotermia generada bajo control. Después, la solución se agitó a esta temperatura durante 0,5 horas más y se vertió en agua enfriada con hielo (1,5 l). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el sólido en bruto se purificó a través de un tapón de gel de sílice (1 kg de SiO_2) desde CH_2Cl_2 como eluyente. Esto proporcionó la 1,3-dioxano-4-ilmetilftalimida deseada en forma de un sólido de color blanco (95 g, 54 %).

Se disolvió 1,3-dioxano-4-ilmetilftalimida (95 g, 390 mmol) en una solución saturada de ácido clorhídrico en metanol (600 ml) y se agitó durante 2 días a 80 °C. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el ácido se neutralizó a pH 7 con NaHCO_3 sólido. Se añadió acetato de etilo (1 l) y la mezcla se filtró para retirar las sales. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y se secó durante una noche al vacío. El material en bruto se

purificó a través de un lecho de gel de sílice (1 kg de sílice) usando un eluyente de 2:98 de CH₃OH:CH₂Cl₂ para dar la *N*-(2,4-dihidroxibutil)ftalimida deseada en forma de un sólido de color blanco (45 g, 50 %). RMN ¹H (MeOD) δ 1,62 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,69 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 4,06 (sept., 1H), 7,79 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

- 5 A una solución de *N*-(2,4-dihidroxibutil)ftalimida (51 g, 217 mmol) en piridina (725 ml) a 0 °C se añadió anhídrido acético (20,5 ml, 217 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 4 horas y después se concentró en el evaporador rotatorio usando una temperatura de baño de agua de 35 °C. Después, el residuo en bruto se purificó a través de un lecho de gel de sílice (1 kg de sílice) con un eluyente de 0,5:99,5 de CH₃OH:CH₂Cl₂ para dar el producto deseado, que desafortunadamente estaba contaminado con piridina. Después, se añadió CH₂Cl₂ (100 ml) y el material orgánico se lavó con HCl 1 N (3 x 50 ml), NH₄Cl acuoso saturado (50 ml), y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-acetoxi-2-hidroxibutil)ftalimida limpia en forma de un sólido de color blanco (10,2 g, 17 %).

- 15 Una solución de *N*-(4-acetoxi-2-hidroxibutil)ftalimida (10,2 g, 36,8 mmol) en CH₂Cl₂ (185 ml) a 0 °C se trató con tamices moleculares (18,4 g), óxido de *N*-metilmorfolina (6,46 g, 55,2 mmol), y perrutenato de tetrapropilamonio (1,29 g, 3,7 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos y se filtró inmediatamente a través de sílice (usando 500 g de SiO₂ en un embudo de vidrio sinterizado grueso). La sílice se lavó con exceso de éter dietílico (2 l) y se concentró a presión reducida para proporcionar la *N*-(4-acetoxi-2-oxobutil)ftalimida deseada (9,22 g, 92 %).

- 20 La cetona anterior (8,0 g, 29 mmol) se añadió en forma de un sólido seco a DAST puro (20 ml) a 0 °C y después se calentó a 50 °C durante 40 horas. Después, la solución homogénea se calentó a 0 °C, se diluyó con CH₂Cl₂ (75 ml), y se inactivó con exceso de salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el sólido en bruto de color rojo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:4 de acetato de etilo/hexano) para dar la *N*-(4-acetoxi-2,2-difluorobutil)ftalimida deseada en forma de un sólido de color melocotón (3,84 g, 44 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,07 (s, 3H), 2,32 (tt, 2H, *J* = 16,5, 6,0 Hz), 4,11 (t, 2H, *J* = 13,5 Hz), 4,35 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,90 (m, 2H).

- 30 La *N*-(4-acetoxi-2,2-difluorobutil)ftalimida anterior (3,84 g, 12,9 mmol) se disolvió en THF (65 ml) y se enfrió a -78 °C. Una solución de DIBAL-H (32,3 ml, 1,0 M en hexanos, 32,3 mmol) se añadió lentamente y la solución se dejó en agitación durante 0,5 h. Después, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron MgSO₄ (15 g) y éter dietílico (200 ml), y la mezcla se filtró a través de celite, lavando con exceso de 1:1 de Et₂O/THF (1 l). Después, el filtrado se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:2 de EtOAc/hexanos) para dar la *N*-(2,2-difluoro-4-hidroxibutil)ftalimida deseada en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,47 g, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,97 (t, OH, *J* = 6,0 Hz), 2,22 (tt, 2H, *J* = 16,5, 6,0 Hz), 3,95 (c, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,19 (t, 2H, *J* = 15 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,90 (m, 2H).

- 40 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,50 ml, 6,3 mmol) y trietilamina (1,20 ml, 8,6 mmol) a una solución del alcohol anterior (1,47 g, 5,76 mmol) en CH₂Cl₂ (29 ml) a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esto dio, después de tratamiento acuoso, el metanosulfonato en bruto deseado (1,84 g, 96 %) en forma de un polvo fino de color amarillo pálido, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

- 45 Una solución del metanosulfonato en bruto anterior (1,84 g) en DMF (19 ml) se trató con azida sódica (1,87 g, 28,8 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 15 ml), y se secó sobre MgSO₄. Después, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar la *N*-(4-azido-2,2-difluorobutil)ftalimida deseada (1,37 g, 85 % en 2 etapas).

- 50 El material anterior (1,37 g) se disolvió en metanol anhidro (50 ml) y el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (275 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,21 MPa (30 psi)) durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (2:98 de metanol:diclorometano) para proporcionar *N*-(4-amino-2,2-difluorobutil)ftalimida (0,71 g, 57 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,32 (tt, 2H, *J* = 16,5, 6,0 Hz), 3,02 (t, 2H, *J* = 15,0 Hz), 3,94 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,73 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

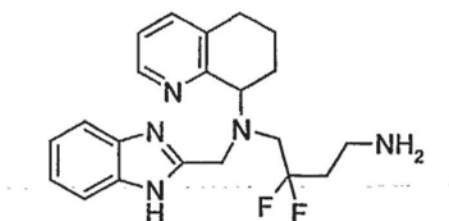
- 60 Usando el Procedimiento general B anterior, *N*-(4-amino-2,2-difluorobutil)ftalimida (0,28 g, 1,1 mmol), 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (0,21 g, 1,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,45 g, 2,2 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en diclorometano (5,5 ml) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna (2:98 de MeOH:CH₂Cl₂), 2-[2,2-difluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona en forma de un aceite pegajoso (0,36 g, 85 %).

- 65 A una solución de la amina secundaria anterior (0,36 g, 0,93 mmol), *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (0,25 g, 0,93 mmol), y yoduro potásico (8 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo anhidro (9,3 ml) se añadió diisopropiletamina

(0,24 ml, 1,4 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (2:98 de MeOH/CH₂Cl₂). Esto proporcionó éster *tert*-butilico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-3,3-difluorobutil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (0,24 g, 41 %).

Una solución del sustrato anterior (0,24 g, 0,39 mmol) en etanol anhidro (3,7 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (0,20 ml, 3,9 mmol) y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de color blanco se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (5:0,5:94,5 de metanol:hidróxido de amonio:diclorometano) para proporcionar N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-3,3-difluoro-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina en forma de un sólido de color beige (87 mg, 66 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,67 (m, 1H), 1,70-2,20 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,55-3,00 (m, 5H), 3,10 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,45 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59 (a, 2H), 8,61 (d, 1H, J = 3,9 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,88, 24,85, 29,49, 35,88 (t, 1C, J = 20 Hz), 38,24 (t, 1C, J = 92 Hz), 51,74, 55,25 (t, 1C, J = 116 Hz), 62,99, 115,41 (a, 3C), 122,14 (2C), 122,92, 125,40, 128,61, 135,29, 137,93, 147,10, 155,75, 156,98. EN-EM *m/z* 385 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₅N₅F₂•0,2CH₂Cl₂: C, 63,27; H, 6,36; N, 17,40. Encontrado: C, 63,27; H, 6,60; N, 17,26.

Ejemplo 94



COMPUESTO 94: Preparación de N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2,2-difluoro-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina.

A una solución de N-(4-amino-2,2-difluorobutil)ftalimida (0,33 g, 1,3 mmol) en THF anhidro (7 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,31 g, 1,4 mmol) y una gota de agua. La solución se agitó 30 minutos y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó la amina primaria en bruto protegida con boc en forma de un sólido de color amarillo (0,42 g, 91 %).

Una solución de la amina anterior (0,42 g, 1,2 mmol) en etanol anhidro (12 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (0,57 ml, 12 mmol) y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla turbia de color blanco se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (1:1:10 de metanol:hidróxido de amonio:diclorometano) para dar éster *tert*-butilico del ácido (4-amino-3,3-difluorobutil)-carbámico (0,21 g, 77 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (a, NH₂), 1,45 (s, 9H), 2,01 (tt, 2H, J = 16,5, 6,0 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52 (td, 2H, J = 15,0, 7,0 Hz), 5,00 (a, NH).

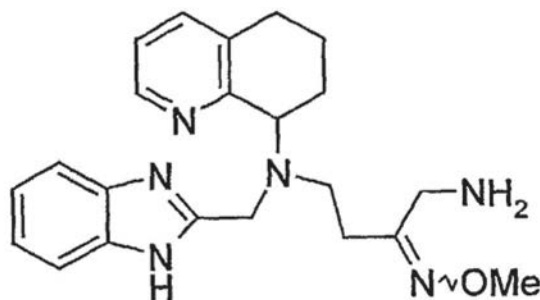
Usando el Procedimiento general B anterior, N-(4-amino-2,2-difluorobutil)ftalimida (0,26 g, 1,2 mmol), 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (0,22 g, 1,5 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,49 g, 2,3 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en diclorometano (5,5 ml) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna (1:99 de MeOH:CH₂Cl₂), éster *tert*-butilico del ácido [3,3-difluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-butil]-carbámico en forma de un aceite pegajoso (0,37 g, 90 %).

A una solución de la amina secundaria anterior (0,37 g, 1,0 mmol), N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (0,44 g, 1,7 mmol), y yoduro potásico (9 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo anhidro (10,0 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,1 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (2:98 de MeOH/CH₂Cl₂). Esto proporcionó éster *tert*-butilico del ácido 2-[[[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2,2-difluorobutil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,23 g, 41 %).

Una solución del material anterior (0,23 g, 0,4 mmol) en TFA puro (4 ml) se agitó durante 0,5 h. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), y se añadió NaOH acuoso al 15 % hasta pH>10. La fase orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía radial (2:1:97 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂),

N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2,2-difluoro-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina en forma de un sólido escamoso de color amarillo pálido (0,11 g, 72 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,69 (m, 1H), 1,85-2,10 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 2,70-2,97 (m, 6H), 4,03 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,07 (m, 1H), 4,15 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,45 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58 (a, 2H), 8,57 (d, 1H, J = 3,9 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,62, 24,35, 29,47, 34,03 (t, 1C, J = 93 Hz), 44,55 (t, 1C, J = 20 Hz), 47,26 (t, 1C, J = 112 Hz), 50,12, 62,87, 118 (a, 3C), 122,09 (2C), 122,80, 123,86, 127,06, 135,10, 137,99, 147,06, 156,27, 157,41. EN-EM *m/z* 385 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₅N₅F₂•0,2CH₂Cl₂: C, 63,27; H, 6,36; N, 17,40. Encontrado: C, 63,34; H, 6,68; N, 17,29.

Ejemplo 95



COMPUESTO 95: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-(O-metiloxima)-butan-4-il)-amina.

A una solución de 3-buten-1-ol (10 g, 138 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió anhídrido acético (13 ml, 138 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (244 mg, 2 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Después de la separación de las capas acuosa y orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con porciones de 100 ml de diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar acetato de 3-buten-1-ilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 12,9 g (82 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,04 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 4,11 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,77 (m, 1H).

A una solución de acetato de 3-buten-1-ilo (5,7 g, 50 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (12,9 g, 75 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (4:1 de hexanos:acetato de etilo) para producir acetato de 3,4-epoxibutan-1-ilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 3,8 g (58 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,78-1,88 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 4,18 (t, 1H, J = 6,6 Hz).

A una solución de acetato de 3,4-epoxibutan-1-ilo (3,9 g, 29 mmol) en DMF (50 ml) se añadió ftalimida potásica (6,47 g, 35 mmol). Después, la mezcla agitada se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se extrajo repetidamente con agua. Después, la fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1: 1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar N-(3-hidroxi-4-il-1-acetato)-ftalimida en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento de 1,65 g (20 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,69-1,88 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,90 (m, 1H (OH)), 3,79 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,03 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,83 (m, 2H). EM *m/z* 300 (M+Na).

A una solución de la N-(3-hidroxi-4-il-1-acetato)-ftalimida proporcionada (554 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió imidazol (150 mg, 2,2 mmol) y cloruro de *t*-butildimetilsililo (310 mg, 2,05 mmol). Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió diclorometano (50 ml) a la reacción, y la mezcla se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dejar un residuo oleoso de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (3:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar N-(3-*t*-butildimetilsiloxibutan-4-il-1-acetato)-ftalimida con un rendimiento de 570 mg (73 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,04 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 3,68 (dd, 1H, J = 8,1, 6,5 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 8,1, 6,2 Hz), 4,15 (m, 3H), 7,71 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

A una solución agitada a -78 °C de la N-(3-*t*-butildimetilsiloxibutan-4-il-1-acetato)-ftalimida proporcionada (670 mg, 1,71 mmol) en THF (20 ml) se añadió DIBAL-H (5,1 ml de una solución 1,0 M en hexanos, 5,1 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos, después se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se añadieron acetato de etilo (20 ml) y HCl 1 N (2 ml). Después, la mezcla se agitó en un embudo de separación para acelerar la clarificación de las capas, después, las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, después las fracciones orgánicas

combinadas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-ol-4-il)-ftalimida en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 465 mg (78 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,02 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,71-1,82 (m, 2H), 2,11 (m, 1H (OH)), 3,76 (m, 4H), 4,28 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

A una solución de N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-ol-4-il)-ftalimida (160 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió Peryodinano de Dess-Martin (212 mg, 0,5 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución al 5 % de tiosulfato sódico (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) junto con 20 ml más de diclorometano. Después, la mezcla se agitó rápidamente durante 20 minutos, y las capas acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-ol-4-il)-ftalimida en forma de un aceite de color amarillo, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,02 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 2,61 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 9,81 (m, 1H).

A una solución de N-(3-t-butildimetilsiloxibutan-1-ol-4-il)-ftalimida (0,4 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-il]metil]-amina (151 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (170 mg, 0,8 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), y las capas acuosa y orgánica se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 3 % en diclorometano) para proporcionar [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-il]metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-(t-butildimetilsiloxi)-4-il)-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 224 mg (79 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,25 (s, 3H), -0,23 (s, 3H), 0,69 (s, 9H), 1,44-1,63 (m, 4H), 1,68 (s, 9H), 2,00 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 3H), 3,48-3,62 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,72 (m, 1H, J = 15,3 Hz), 6,95 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,67 (m, 3H), 7,77 (m, 3H), 8,44 (m, 1H).

A una solución de [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-il]metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-(t-butildimetilsiloxi)-4-il)-amina (170 mg, 0,24 mmol) en THF (8 ml) se añadió HCl 1 N (2 ml). Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, se añadió diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Después de la separación de las capas acuosa y orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (1-H-bencimidazol-2-il)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-ol-4-il)-amina en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 73 mg (49 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,50-1,59 (m, 2H), 1,70-2,07 (m, 5H), 2,21 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,78-3,94 (m, 2H), 4,00-4,22 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,68 (s a, 1H (NH)), 7,71 (m, 3H), 7,81 (m, 3H), 8,21 y 8,42 (d, total de 1H, J = 4,9, 5,1 Hz, respectivamente).

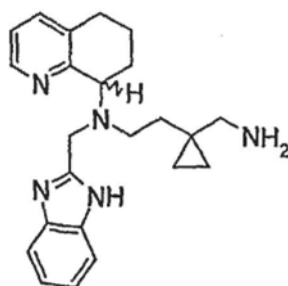
A una solución de (1-H-bencimidazol-2-il)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-ol-4-il)-amina (132 mg, 0,246 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió Peryodinano de Dess Martin (145 mg, 0,344 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos. Después, se añadió una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 5 %/NaHCO₃ al 5 % (10 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos (hasta que las capas acuosa y orgánica se hubieron clarificado). Después, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 5 % en diclorometano) para dar el producto deseado, (1-H-bencimidazol-2-il)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-ona-4-il)-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 109 mg (84 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,73 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,57-2,81 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,35 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,00 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H (NH)), 7,75 (m, 4H), 7,88 (m, 2H), 8,56 (m, 1H).

A una solución de (1-H-bencimidazol-2-il)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-ona-4-il)-amina (58 mg, 0,117 mmol) en metanol (5 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (83,5 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió bicarbonato sódico acuoso (5 ml de una solución saturada), también se añadió diclorometano (10 ml), las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para proporcionar (1-H-bencimidazol-2-il)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-(O-metiloxima)-4-il)-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 29 mg (49 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ

1,73-2,05 (serie de m, 5H), 2,45 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,87-2,98 (m, 4H), 3,16 y 3,79 (s, total de 3H), 4,01-4-12 (m, 3H), 4,26 y 4,30 (d, $J = 16,7$ y $16,9$ Hz, respectivamente, total de 1H), 4,47 y 4,85 (d, $J = 16,7$ y $16,9$ Hz, respectivamente, total de 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,60 (s a, 1H (NH)), 7,75 (m, 4H), 7,87 (m, 2H), 8,38 y 8,44 (m, total de 1H).

A una solución de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-2-(O-metiloxima)-4-il)-amina (29 mg, 0,055 mmol) en etanol deuterado (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,07 ml, 1,5 mmol). Después, la mezcla se calentó a 60°C durante 60 minutos. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (5 ml). Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo espumoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 % de metanol, hidróxido de amonio al 0,5 % en diclorometano) para proporcionar (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-(O-metiloxime)-butan-4-il)-amina (**COMPUESTO 95**-mezcla diastereomérica) en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 10 mg. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,65 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,55 y 3,73 (s, 3H), 4,03 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 7,40 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,56 (m, 2H), 8,51 y 8,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 5,3 Hz, respectivamente, total de 1H); RMN ^{13}C (ambos isómeros - CDCl_3) δ 21,77, 23,51, 27,85, 29,58, 32,47, 43,34, 47,55, 49,09, 49,62, 49,94, 53,81, 61,60, 62,02, 122,07, 122,61, 132,33, 134,41, 137,79, 142,65, 147,04, 154,98.

Ejemplo 96



COMPUESTO 96: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-(ciclopropanil)-butan-4-il)-amina.

A una mezcla ~7:1 de 4-hidroxi-2-metilen-butil éster del ácido benzoico y 3-hidroximetil-but-3-enil éster del ácido benzoico (0,705 g, 3,42 mmol) en CH_2Cl_2 (17 ml) se añadió Et_3N (1,00 ml, 7,17 mmol) seguido de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,792 g, 5,25 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (84 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 1,00 g (92 %) de una mezcla ~7:1 de 4-(*tert*-butildimetilsililo)-2-metilen-butil éster del ácido benzoico y 3-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-but-3-enil éster del ácido benzoico en forma de un aceite incoloro.

A una mezcla ~7:1 de 4-(*tert*-butildimetilsililo)-2-metilen-butil éster del ácido benzoico y 3-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-but-3-enil éster del ácido benzoico (1,00 g, 3,13 mmol) en metanol (31 ml) se añadió NaOH (0,306 g, 7,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (9:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 0,58 g (58 %) de 4-(*tert*-butildimetilsililo)-2-metilen-butan-1-ol en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,06 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 2,34 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz); 2,78 (s a, 1H), 3,75 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 4,07-4,11 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,04 (s, 1H);

A una solución agitada fría (0°C) de dietil cinc (1,0 M en hexanos, 4,0 ml, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió ClCH_2I puro (0,58 ml, 7,96 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Después de 1 hora, una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililo)-2-metilen-butan-1-ol (0,395 g, 1,83 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió mediante una cánula. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 (12 ml), y se calentó a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (9:1 de hexanos-acetato de etilo) y proporcionó 0,41 g (97 %) de {1-[2-(*tert*-butildimetilsililo)-etil]-ciclopropil}-metanol en forma de un aceite incoloro.

A una solución de {1-[2-(*tert*-butildimetilsililo)-etil]-ciclopropil}-metanol (0,41 g, 1,78 mmol) en CH_2Cl_2 (18 ml) se añadió Et_3N (0,50 ml, 3,59 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,21 ml, 2,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El aceite resultante se disolvió en DMF (16 ml), se trató con ftalimida potásica

(0,606 g, 3,27 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml), salmuera (20 ml), y agua (10 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de hexanos-acetato de etilo) y proporcionó 0,24 g (38 %) de 2-{1-[2-(*terc*-butil- dimetilsililoxi)-etil]-ciclopropilmetil}-isoindol-1,3-diona en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 2-{1-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-etil]-ciclopropilmetil}-isoindol-1,3-diona (0,24 g, 0,68 mmol) en THF (3 ml) se añadió HCl 1,0 M (3 ml). La solución resultante se agitó, a temperatura ambiente, durante 3 horas. La mezcla se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de hexanos-acetato de etilo) y proporcionó 0,146 g (88 %) de 2-[1-(2-hidroxi-etil)-ciclopropilmetil]-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,29-0,35 (m, 2H), 0,59-0,62 (m, 2H), 1,41 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,80 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H);

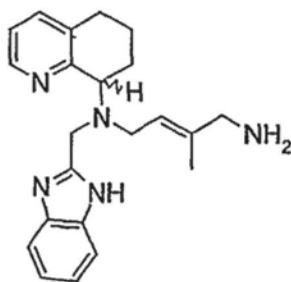
A una solución del alcohol anterior (146 mg, 0,595 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió Peryodinano de Dess - Martin (303 mg, 0,715 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una solución al 5 % de tiosulfato sódico (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) junto con 20 ml más de diclorometano. Después, la mezcla se agitó rápidamente durante 20 minutos, y las capas acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-(3-ciclopropanil-butan-1-al-4-il)-ftalimida en forma de una espuma de color amarillo, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,43 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 9,79 (s, 1H).

A una solución de N-(3-ciclopropanil-butan-1-al-4-il)-ftalimida (0,595 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-il]metil]-amina (227 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (254 mg, 1,2 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), y las capas acuosa y orgánica se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 3 % en diclorometano) para proporcionar [(N-t-butoxi-carbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-1-(N-ftalimidil)-butan-2-(ciclopropanil)-4-il]-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 130 mg (36 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,23 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,66 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,31 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,23 (m, 1H), 4,43 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 7,00 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 8,38 (m, 1H).

A una solución de [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-1-(N-ftalimidil)-butan-2-(ciclopropanil)-4-il]-amina (187 mg, 0,31 mmol) en etanol (8 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,1 ml). Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 60 minutos. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (5 ml). Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo espumoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 % de metanol, hidróxido de amonio al 0,5 % en diclorometano) para proporcionar (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-amino-2-(ciclopropanil)-butan-4-il)-amina en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 100 mg (86 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,17 (s, 2H), 0,25 (s, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,86 (m, 4H), 3,99 (m, 4H), 5,40 (s, 2H (NH₂)), 7,03 (dd, 1H, J = 4,8, 8,1 Hz), 7,15 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,54 (m, 2H), 8,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

Siguiendo el Procedimiento general D: A una solución de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-amino-2-(ciclopropanil)-butan-4-il)-amina (100 mg, 0,267 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (0,5 ml) para producir, después de precipitación y secado, (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-amino-2-(ciclopropanil)-butan-4-il)-amina (sal HBr - **COMPUESTO 96**) en forma de un polvo de color crema (126 mg, 69 %). RMN ¹H (D₂O) δ 0,36 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,64 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 2,87 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 2,99 (m, 3H), 4,36 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,55 (m, 1H), 4,49 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H, J = 7,8, 5,4 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 11,39, 11,52, 17,02, 20,44, 27,64, 32,22, 45,79, 47,91, 49,32, 49,82, 60,58, 114,26, 125,98, 126,97, 130,98, 139,32, 140,69, 148,15, 151,17, 151,72. EN-EM *m/z* 376 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₅ x 1,4H₂O x 3,1HBr x 0,4Et₂O: C, 43,37; H, 5,76; N, 10,28; Br, 36,36. Encontrado: C, 43,41; H, 5,73; N, 10,27; Br, 36,37.

Ejemplo 97



5 **COMPUESTO 97:** Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-metil-but-2-en-4-il)-amina.

10 A una solución de N-(3-metilenil-butan-1-ol-4-il)-ftalimida (180 mg, 0,83 mmol - (Véase preparación de N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-metilen-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina, sal bromhidrato para detalles)) en diclorometano (15 ml) se añadió Peryodinano de Dess-Martin (424 mg, 1,0 mmol). Se añadió una solución al 5 % de tiosulfato sódico (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) junto con 20 ml más de diclorometano. Después, la mezcla se agitó rápidamente durante 20 minutos, y las capas acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar

15 N-(3-metilenil-butan-1-al-4-il)-ftalimida en forma de una espuma de color amarillo, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,19 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 9,66 (s, 1H).

20 A una solución de N-(3-metilenil-butan-1-al-4-il)-ftalimida (0,83 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(N-t-butoxicarbonil)-benzimidazol-2-il]metil]-amina (227 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (254 mg, 1,2 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), y las capas acuosa y orgánica se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío.

25 Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 3 % en diclorometano) para proporcionar [(N-t-butoxi- carbonil)-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(N-ftalimidil)-2-metil-but-2-en-4-il]-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 88 mg (26 %): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,26 (s, 3H), 1,48 (m, 3H), 1,68 (s, 9H), 2,04 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,47 (dd, 1H, J = 13,1, 5,9 Hz), 3,61 (dd, 1H, J = 13,1, 5,9 Hz), 4,19 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 5,43 (t, 1H, J = 5,9 Hz),

30 6,95 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,22 (m, 1H), 8,61 (m, 1H).

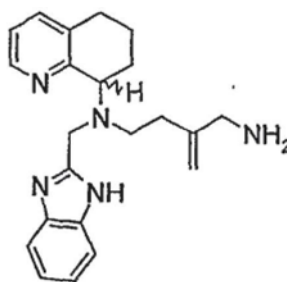
A una solución de [(N-t-butoxicarbonil)-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(N-ftalimidil)-2-metil-but-2-en-4-il]-amina 88 mg, 0,15 mmol) en etanol (8 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,1 ml). Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 60 minutos. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (5 ml). Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo espumoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 % de metanol, hidróxido de amonio al 0,5 % en diclorometano) para proporcionar

35 [(N-t-butoxicarbonil)-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-amino-2-metil-but-2-en-4-il]-amina en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 33 mg (61 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,57 (s, 9H), 1,71 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H, J = 7,1, 4,3 Hz), 3,31 (dd, 1H, J = 7,1, 4,3 Hz), 4,02 (m, 3H), 5,30 (m, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (m, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

45 A una solución de [(N-t-butoxicarbonil)-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-amino-2-metil-but-2-en-4-il]-amina (33 mg, 0,091 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó y se trató como para el procedimiento convencional D para producir, después de precipitación y secado, [(1H-benzimidazol-2-il)metil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-amino-2-metil-but-2-en-4-il]-amina (sal HBr - **COMPUESTO 97**) en forma de un polvo de color crema (28 mg, 46 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,63 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 3,01 (m, 5H), 3,21 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,49 (m, 1H), 5,47 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 5,1 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 14,12, 20,41, 20,69, 27,63, 46,26, 48,25, 49,15, 60,97, 114,24, 125,95, 127,10, 127,52, 130,87, 132,88, 139,45, 140,69, 148,08, 151,08, 151,73. EN-EM m/z 362 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₅N₅ x 1,5H₂O x 3,5HBr x 0,5Et₂O: C, 42,62; H, 5,68; N, 10,35; Br, 36,62. Encontrado: C, 42,37; H, 5,31; N, 10,18; Br, 36,31.

55

Ejemplo 98



5 **COMPUESTO 98:** Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-metenilbutan-4-il)-amina.

A una solución de N-(3-metilenil-butan-1-ol-4-il)-ftalimida (209 mg, 0,90 mmol - (Véase preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-metilen-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina, sal bromhidrato, para detalles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,092 ml, 1,2 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de tratarse con cloruro de amonio acuoso (5 ml). Después, las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó dos veces con fracciones de 10 ml de diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se recogió en DMF (5 ml) a lo cual se añadió azida sódica (25 mg, 0,38 mmol). Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la reacción se enfrió y se vertió en acetato de etilo (100 ml). Después, la solución se extrajo repetidamente (5x) con agua destilada. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexanos como eluyente. El producto, 1-*N*-ftalimidil-(2-metilenil-butan-4-il)-azida, se recogió en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,36 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,13 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,88 (m, 2H).

A una solución de [1-*N*-ftalimidil-(2-metilenil-butan-4-il)]-azida (199 mg, 0,78 mmol) en metanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbonato cálcico (catalizador de Lindlar, 40 mg). Después, la mezcla se puro en 1 atm de gas de hidrógeno y se agitó rápidamente durante 3 horas. Después, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el producto, [1-(*N*-ftalimidil)-2-metilenil-butan-4-il]-amina en forma de una goma de color amarillo (160 mg, 84 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,32 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,76 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 4,28 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 2H).

A una solución de [1-(*N*-ftalimidil)-2-metilenil-butan-4-il]-amina (160 mg, 0,658 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ona (58 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (348 mg, 1,65 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), y las capas acuosa y orgánica se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 3 % en diclorometano) para proporcionar (5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(*N*-ftalimidil)-2-metilenil-butan-4-il]-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 75 mg (52 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,74 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 3,41 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,78 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 5,05 (1H), 7,04 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,36 (m, 1H).

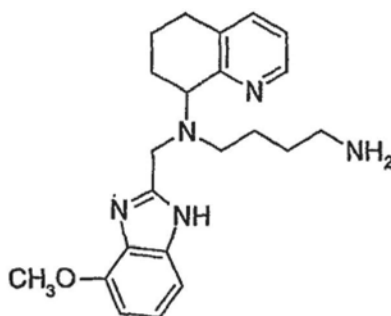
A una solución de (5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(*N*-ftalimidil)-2-metilenil-butan-4-il]-amina (75 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió N-t-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol (80 mg, 0,3 mmol). Después, se añadió diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,3 mmol), y la solución resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriarse, una solución saturada de amonio (10 ml), y diclorometano (30 ml) se añadió, y las capas acuosa y orgánica se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 3 % en diclorometano) para proporcionar [(N-t-butoxi- carbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(*N*-ftalimidil)-2-metilenil-4-il]-amina en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 62 mg (50 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,68 (s, 9H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,40 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,75 (m, 2H), 3,27 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 3,46 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 3,61 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 6,95 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 8,61 (m, 2H).

A una solución de [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(*N*-ftalimidil)-2-metilen-4-il]-amina (62 mg, 0,10 mmol) en etanol (8 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,1 ml). Después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 60 minutos. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (5 ml). Después, la capa acuosa se

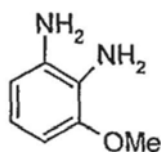
extrajo dos veces con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo espumoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 % de metanol, hidróxido de amonio al 0,5 % en diclorometano) para proporcionar [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(amino)-2-metilen-4-il]-amina en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento de 29 mg (74 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,64 (m, 1H), 1,89-2,02 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,04 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 3,16 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 4,03 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,57 (m, 2H), 8,58 (m, 1H).

A una solución de [(N-t-butoxicarbonil)-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(amino)-2-metilen-4-il]-amina (29 mg, 0,080 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó y se trató como para el procedimiento convencional D para producir, después de precipitación y secado, [(1H-bencimidazol-2-il)metil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(amino)-2-metilen-4-il]-amina (sal HBr - **COMPUESTO 98**) en forma de un polvo de color crema (28 mg, 55 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,81 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,23 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,94 (m, 3H), 3,18 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,60 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 5,1, 7,8 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 5,1 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,05, 20,29, 27,81, 31,02, 37,45, 48,26, 57,09, 60,44, 114,26, 118,49, 126,09, 127,01, 131,00, 139,67, 139,79, 141,13, 148,25, 150,85, 151,38. EN-EM *m/z* 362 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₅N₅ x 1,8 H₂O x 3,0 HBr: C, 41,50; H, 5,32; N, 11,00; Br, 37,65. Encontrado: C, 41,54; H, 5,17; N, 10,85; Br, 37,55.

Ejemplo 99

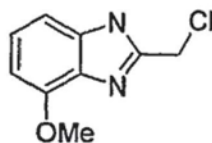


COMPUESTO 99: Preparación de (1H-bencimidazol-4-metoxi-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[1-aminobutan-4-il]-amina



A una solución a 0 °C de t-butoxido potásico (5,87 g, 52,3 mmol) en DMF (40 ml) en una atmósfera inerte de argón se añadió cloruro de cobre (I) (0,2 g, 2,0 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos, después se añadió gota a gota una solución de 3-nitroanisol (1,55 g, 10,1 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (1,08 g, 12,9 mmol) en DMF (15 ml) se añadió durante 15 minutos. Después, la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Después, se añadió agua (20 ml) a la reacción, y la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía 100 ml de acetato de etilo. Después, las capas acuosa y orgánica se separaron, y la capa orgánica se extrajo 5 veces con porciones de 20 ml de agua. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla 3:1 de hexanos:acetato de etilo como eluyente. Los productos isoméricos se aislaron consecutivamente de la columna, siendo el primero el 2-amino-3-nitroanisol deseado, que se aisló en forma de un polvo de color naranja con un rendimiento de 465 mg (29 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H), 6,44 (s a, 2H (NH)), 6,61 (dd, 1H, J = 7,8, 7,1 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz)

A una solución de 2-amino-3-nitroanisol (465 mg, 2,94 mmol) en metanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 %, 100 mg). Después, la mezcla se puso en una atmósfera de gas de hidrógeno (1 atm) y se agitó durante una hora. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró para dar 2,3-diaminoanisol en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento de 400 mg (98 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,45 (s a, 4H (NH)), 3,84 (s, 3H), 6,40 (m, 2H), 6,67 (t, 1H, J = 7,8 Hz)



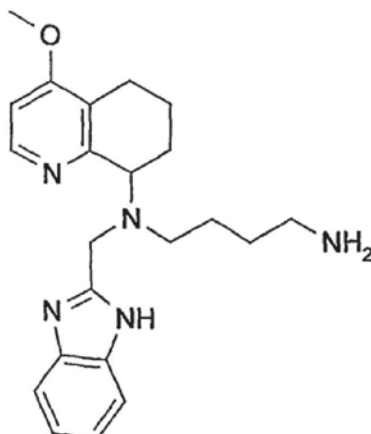
Una solución de 2,3-diaminoanisol (400 mg, 2,89 mmol) y ácido cloroacético (557 mg, 6 mmol) en HCl 4 N se calentó a 105 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió, se neutralizó (a un pH de 8) con bicarbonato sódico acuoso, y se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla 1:1 de hexanos:etil acetato como eluyente para dar 1H-2-clorometil-4-metoxibenzimidazol en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento de 386 mg (68 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 7,19 (m, 2H).

A una solución de 1H-2-clorometil-4-metoxibenzimidazol (138 mg, 0,7 mmol) y (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-(N-ftalimidil)-butan-4-il)-amina (180 mg, 0,515 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió di-isopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 6 horas. Después, la reacción se enfrió, y se repartió entre cloruro de amonio acuoso y diclorometano. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de metanol al 5 % en diclorometano como eluyente. El producto, (1H-benzimidazol-4-metoxi-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[1-(N-ftalimidil)-aminobutan-4-il]-amina, se aisló en forma de una espuma de color amarillo pálido con un rendimiento de 212 mg (8268 (m, 4H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,61-2,83 (m, 4H), 3,80-4,10 (m, 8H), 6,60 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,63-7,77 (m, 4H), 8,40 (m, 1H).

A una solución del producto (1H-benzimidazol-4-metoxi-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[1-(N-ftalimidil)-aminobutan-4-il]-amina (212 mg, 0,417 mmol) en etanol deuterado (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,25 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 60 minutos, después se enfrió y se concentró. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice (5 g de sílice) usando una mezcla 10:1 de diclorometano:metanol como eluyente. Después, el eluyente recogido (200 ml) se concentró, se disolvió de nuevo en THF (10 ml) y se añadió carbonato de di-*t*-butilo (212 mg, 1,0 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para proporcionar la (1-*t*-butoxicarbonil-benzimidazol-4-metoxi-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[1-(N-*t*-butoxicarbonil)-aminobutan-4-il]-amina deseada en forma de una espuma pálida con un rendimiento de 68 mg (28 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,18-1,23 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,70 (s, 9H), 1,97-2,07 (m, 4H), 2,58-2,95 (m, 6H), 4,01 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,92 (s a, 1H (NH)), 6,72 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,91 (m, 1 H), 7,16 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,33 (m, 1H).

Se recogió (1-*t*-butoxicarbonil-benzimidazol-4-metoxi-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[1-(H-*t*-butoxicarbonil)-aminobutan-4-il]-amina (68 mg, 0,117 mmol) en ácido acético (1 ml), a lo cual se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (0,1 ml). Después, la mezcla se agitó, se precipitó a aisló como para el procedimiento D para producir el **COMPUESTO 99** en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento de 49 mg (65 %). RMN ¹H (D₂O). δ 1,52 (m, 4H), 1,79 (m, 1 H), 1,98 (m, 1H), 2,14 (m, 1 H), 2,35 (m, 1H), 2,79 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,36 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 4,49 (m, 1H), 4,50 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,34 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,51 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,85 (dd, 1H, *J* = 8,1, 5,4 Hz), 8,34 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,60 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,44, 20,84, 25,05, 25,41, 27,66, 39,54, 48,10, 51,76, 56,70, 60,54, 106,20, 107,45, 121,85, 125,90, 128,14, 132,39, 139,30, 140,56, 147,45, 148,05, 150,89, 151,30. EN-EM *m/z* 380 (M+H); Anal. Calc. para (C₂₂H₂₉N₅O x 3,0 HBr x 1,0 H₂O): C, 41,27; H, 5,35; N, 10,94; Br 37,44. Encontrado: C, 41,28; H, 5,33; N, 10,67; Br, 37,24.

Ejemplo 100



5 **COMPUESTO 100:** Preparación de *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*⁴-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Se preparó 8-amino-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina con un rendimiento del 68 % a partir de 8-hidroxí-4-metoxi-5,6,7,8- tetrahidroquinolina (preparación y caracterización descritos por: Uchida, M.; Morita, S.; Chihiro, M.; Kanbe, T.; Yamasaki, K.; Yabuuchi, Y.; Nakagawa, K. Chem. Pharm. Bull. 1989, 37, 1517-1523.) usando el mismo procedimiento empleado para preparar 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (de acuerdo con los procedimientos descritos en Bridger et al. Solicitud de Patente de Estados Unidos USSN 09/535,314). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,59-2,15 (m, 6H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,95 (dd, 1H, J = 6,0, 9,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 6,0 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 19,53, 22,89, 31,94, 51,57, 55,62, 104,04, 120,94, 148,52, 160,42, 163,71; EN-EM *m/z* 179 (M+H).

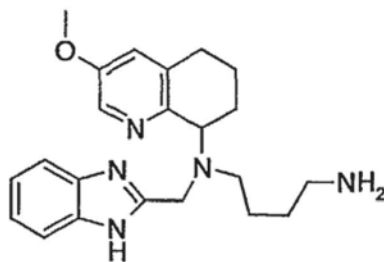
Usando el Procedimiento general B: La reacción de 8-amino-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (0,297 g, 1,67 mmol) y 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (0,371, 1,71 mmol) con NaBH(OAc)₃ (0,493 g, 2,33 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) durante 60 minutos, seguido de purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH) proporcionó 0,345 g (54 %) de 2-[4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino.

Usando el Procedimiento general para N-alquilación: Una solución de 2-[4-(4-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (0,340 g, 0,90 mmol), 1-*terc*-(butoxicarbonil)-2-(clorometil)-bencimidazol (0,492 g, 1,84 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,76 mmol) en CH₃CN (9 ml) se calentó a 80 °C durante 22 horas. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, 100:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 133 mg (24 %) de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (0,133 g, 0,22 mmol) en etanol (4 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,20 ml, 4,12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 56 mg (68 %) de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la base libre en la sal bromhidrato seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 100** (72 mg, 71 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (D₂O) δ 1,53 (s a, 4H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,71-2,87 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 4,31-4,40 (m, 2H), 4,48 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,49 (d, 1H, J = 7,2 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 19,74, 20,00, 21,76, 25,03, 25,37, 39,51, 47,98, 51,69, 58,09, 60,11, 107,55, 114,22, 126,91, 128,05, 130,98, 141,05, 150,21, 151,88, 170,91; EN-EM *m/z* 380 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₉N₅O•3,2HBr•2,2H₂O: C, 38,97; H, 5,44; N, 10,335; Br, 37,71. Encontrado: C, 39,08; H, 5,13; N, 10,46; Br, 37,57.

Ejemplo 101



5 **COMPUESTO 101:** Preparación de *N*¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Una solución de 3-bromoquinolina (24,4 g, 117 mmol) en DMF anhidra (250 ml) se trató con metóxido sódico (12,7 g, 235 mmol) y se agitó a 140 °C durante 40 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 60 ml) y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. Esto dio, después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano; 1:4), 3-metoxiquinolona en forma de un líquido de color amarillo pálido (1,15 g, 6 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H), 7,38 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,54 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

Una solución de 3-metoxiquinolona (1,15 g, 7,2 mmol) en TFA (24 ml) se preparó y el matraz de reacción se purgó con argón. Después, se añadió óxido de platino (82 mg, 0,36 mmol), y se burbujó gas de hidrógeno a través de la solución durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió a 0°C, se basificó a pH 12 con una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Entonces se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró, y se concentró para producir 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (0,88 g, 74 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,77 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,81 (s, 3H), 6,88 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

Se añadió peróxido de hidrógeno al 50 % (0,30 ml, 5,4 mmol, 1 equivalente) a una solución de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (0,87 g, 5,3 mmol) en ácido acético (12 ml) y se calentó a 70 °C durante 7 h. Un segundo equivalente de peróxido de hidrógeno al 50 % (0,30 ml, 5,4 mmol) se añadió después y la solución se agitó durante 16 h a 70 °C. Después, la solución se concentró a presión reducida y se añadió cloroformo (20 ml) y carbonato sódico (5 g). La mezcla se agitó durante un periodo corto y el sobrenadante se decantó y los sólidos se lavaron con cloroformo (50 ml). Después, el material orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el N-óxido en forma de un sólido cristalino de color amarillo (0,67 g, 70 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,76 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,81 (s, 3H), 6,67 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

Una solución de óxido de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolinio (0,67 g, 3,7 mmol) en anhídrido acético (9 ml, 95 mmol) se calentó a 90 °C durante 18 h, seguido de concentración a presión reducida. Esto proporcionó la 8-acetil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina reordenada en forma de un aceite en bruto de color pardo (0,83 g, 100 %) que se usó inmediatamente de nuevo en la siguiente reacción. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,83 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,94 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

Una solución de 8-acetil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (0,83 g, 3,7 mmol) en metanol anhidro (18 ml) se trató con carbonato potásico (1,03 g, 7,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (15 ml). Después, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para producir, después de cromatografía en columna (1:3 de acetato de etilo/hexano), (3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-alcohol en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,35 g, 51 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,81 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,69 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

El alcohol anterior (0,35 g, 1,9 mmol) se disolvió después en CH₂Cl₂ anhidro (19 ml) y se trató con dióxido de manganeso (1,67 g, 19 mmol) durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de color negro se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio la 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ona deseada (0,23 g, 68 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificar. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,18 (m, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,90 (s, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

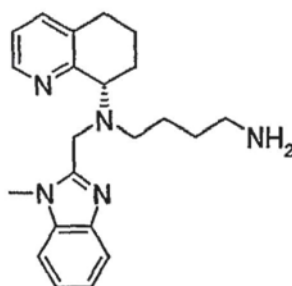
Usando el Procedimiento general B anterior, 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ona (0,23 g, 1,3 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (4-aminobutil)-carbámico (0,27 g, 1,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,55 g, 2,6 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en CH₂Cl₂ (7 ml) durante 18 horas. Esto produjo, después de tratamiento y cromatografía en columna (de 3:97 de MeOH/CH₂Cl₂ a 15:1:84 de MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂), éster *terc*-butílico del

ácido [4-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-butil]-carbámico (0,38 g, 84 %).

A una solución de la amina secundaria anterior (0,15 g, 0,43 mmol), *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (0,18 g, 0,69 mmol), y yoduro potásico (5 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo anhidro (4,3 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,9 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (1:99 de MeOH/CH₂Cl₂), seguido de una segunda columna con gel de sílice (NH₃ saturado/Et₂O). Esto dio éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(*terc*-butoxicarbonilaminobutil)-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (98 mg, 39 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 1,43 (m a, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,69 (s, 9H), 1,87-2,05 (m, 3H), 2,62-2,80 (m, 4H), 3,01 (a, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 4,55 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 4,90 (a, 1H), 6,71 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz).

Usando el procedimiento general D: El material anterior (97 mg, 0,17 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 101** (85 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,54 (a, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,56 (a, 1H), 2,80 (m a, 1H), 2,87 (a, 2H), 2,96 (d a, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,37 (d, 1H, *J* = 17,1 Hz), 4,43 (m, 1H), 4,50 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,93 (a, 1H), 8,28 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,54 (2C), 25,08, 25,43, 28,01, 39,54, 47,95, 51,73, 57,43, 60,13, 114,25 (2C), 126,95 (2C), 127,25, 131,00, 131,96, 141,38, 143,54, 151,85, 157,19. EN-EM *m/z* 380 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₉N₅O•3,2HBr•1,7H₂O: C, 39,50; H, 5,36; N, 10,47; Br, 38,22. Encontrado: C, 39,77; H, 5,27; N, 10,34; Br, 37,96.

Ejemplo 102



COMPUESTO 102: Preparación de *N*¹-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil-2-*N*¹-(*S*)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina, sal clorhidrato

Preparación de 2-[4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

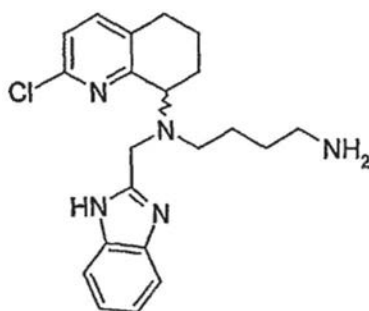
A una solución de (*S*)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (3,89 g, 11,1 mmol) en acetonitrilo (111 ml) se añadió 2-clorometil-1-metil-1H-benzoimidazol (preparado mediante reacción de *N*-metil-ortofenilendiamina con ácido cloroacético de acuerdo con el procedimiento bibliográfico de Phillips, M.A. J. Chem. Soc. 1928, 2393; Goker, H.; Kus, C. Arch. Pharm. (Weinheim) 1995, 328, 425-430) (2,42 g, 13,4 mmol), diisopropiletilamina (1,93 ml, 11,1 ml), y yoduro potásico (0,18 g, 1,11 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 50 °C. La mezcla se concentró, se redisolvió en cloruro de metileno (200 ml) y se diluyó con NaCl saturado (400 ml). La reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color rojo oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 95:4:1, v/v/v) proporcionó el producto en forma de una espuma de color rojo claro (5,12 g, 77 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,63 (m, 8H), 2,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 4,10 (m, 6H), 6,98 (dd, 1H, *J* = 7,89, 4,38 Hz), 7,21 (m, 4H), 7,71 (m, 5H), 8,49 (d, 1H, *J* = 3,95 Hz).

Preparación de *N*-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

A una solución del material anterior (5,12 g, 10,37 mmol) en etanol (75 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,94 ml, 62,2 mmol). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. Se formó un precipitado de color blanco. Se añadió éter dietílico (75 ml) a la mezcla y la reacción se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1, v/v/v) seguido de una segunda purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1, v/v/v) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo claro (2,63 g, 55 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (m, 5H), 1,99 (m, 3H), 2,63 (m, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,11 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H, *J* = 7,45, 4,38 Hz), 7,25 (m, 4H), 7,71 (d, 1H, *J* = 7,45 Hz), 8,46 (d, 1H, *J* = 4,38 Hz).

Preparación del COMPUESTO 102:

A una solución de N-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (2,63 g, 5,62 mmol) se añadió metanol saturado con HCl (11 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La solución se añadió gota a gota a éter dietílico (1 l) para producir un precipitado con tropezones de color blanco. El sólido de color blanco se aisló mediante filtración por succión en una corriente estable de nitrógeno, se lavó con éter dietílico y se secó a 40 °C al vacío durante una noche (2,75 g, 91 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,67 (m, 3H), 1,99 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,43 (d, 1H, J = 17,9 Hz), 4,69 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,92 (m, 3H), 8,42 (d, 1H, J = 7,89 Hz), 8,85 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C δ (D₂O) 21,92, 26,65, 29,17, 32,42, 40,78, 53,61, 61,82, 113,89, 115,76, 127,15, 127,89, 128,11, 131,79, 135,1, 141,38, 141,91, 149,14, 152,75, 153,72. EN-EM m/z 364 (M + H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₉N₅ 3,05HCl 0,06C₂H₄O₂ 3,07H₂O: C, 49,80; H 7,26; N, 13,13; Cl, 20,24. Encontrado. C, 49,80; , 7,25; N, 13,13; Cl, 20,24.

Ejemplo 103**COMPUESTO 103: Preparación de N⁴-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N⁴-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).****Preparación de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il éster del ácido metanosulfónico:**

A una solución de 2-cloro-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (preparada como se describe por Zimmerman, S.C.; Zeng, Z.; Wu, W.; Reichert, D.E. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 183-196) (700 mg, 3,81 mmol) en CH₂Cl₂ (19 ml), enfriada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió NEt₃ (0,80 ml, 5,7 mmol) seguido de MsCl (0,35 ml, 4,5 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 40 minutos, después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 2). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (hexano/EtOAc, 2:1) dio el mesilato en forma de un sólido de color blanco (904 mg, 3,45 mmol, 91 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,82-2,17 (m, 3H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 5,62 (t, 1H, J = 3,9 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

Preparación de 8-azido-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina:

Una solución del mesilato (886 mg, 3,39 mmol) y NaN₃ (285 mg, 4,38 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 35 minutos. Una vez enfriada, la mezcla se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (hexano/EtOAc, 2:1) dio la azida en forma de un aceite de color amarillo pálido (679 mg, 3,25 mmol, 96 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,75-2,11 (m, 4H), 2,63-2,86 (m, 2H), 4,66 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

Preparación de 8-amino-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina:

A una solución de la azida (351 mg, 1,68 mmol) en H₂O al 10 % en THF (10 ml) se añadió PPh₃ (867 mg, 3,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) dando la amina en forma de un aceite de color amarillo pálido (276 mg, 1,51 mmol, 90 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,62-1,83 (m, 2H), 1,86-2,03 (m, 3H), 2,13-2,22 (m, 1H), 2,66-2,84 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H, J = 7,5, 5,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

Preparación de 2-[4-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona:

Una solución de la amina (269 mg, 1,47 mmol) y 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (266 mg, 1,22 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después, se añadió en una porción NaBH(OAc)₃ (398 mg, 1,88 mmol) en forma de un sólido y la reacción se agitó durante 15 horas más. La mezcla se lavó con NaOH 1 M (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtraron

y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 49:1:0,25) dio la amina secundaria en forma de un aceite incoloro (289 mg, 0,75 mmol, 62 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,55-1,81 (m, 6H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,73 (t, 4H, $J = 7,1$ Hz), 3,72 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,69 (dd, 2H, $J = 5,4, 3,0$ Hz), 7,83 (dd, 2H, $J = 5,3, 3,0$ Hz).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-((2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-amino)-metil)-bencimidazol-1-carboxílico:

Una solución de la amina (274 mg, 0,72 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-bencimidazol-1-carboxílico (227 mg, 0,85 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) y KI (24 mg, 0,14 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, la solución se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1) dio la amina terciaria en forma de una espuma de color blanquecino (435 mg, 0,71 mmol, 99 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,28-1,41 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 10H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 2,54-2,89 (m, 4H), 3,53 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,18 (dd, 1H, $J = 9,8, 6,2$ Hz), 4,49 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,74 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,74-7,85 (m, 3H).

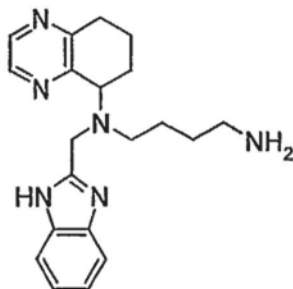
Preparación de N^4 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^4 -(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

Una solución de la amina (212 mg, 0,345 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,20 ml, 4,1 mmol) en EtOH se agitó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 9:1:0,05) dio la amina primaria en forma de una espuma de color blanco (99,9 mg, 0,260 mmol, 75 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,29-1,52 (m, 4H), 1,61-1,77 (m, 1H), 1,79-1,94 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,47-2,62 (m, 3H), 2,65-2,88 (m, 3H), 3,94-4,09 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,60-7,64 (m, 2H).

Preparación del **COMPUESTO 103**:

A una solución de la amina (99,9 mg, 0,260 mmol) en HOAc glacial (1,5 ml) se añadió una solución saturada de HBr en HOAc (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió Et_2O (5 ml). El disolvente se retiró mediante una pipeta, el precipitado se lavó con Et_2O (2 ml x 2) y después se disolvió en MeOH (2 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos y el producto se precipitó de nuevo mediante la adición de Et_2O (5 ml). El disolvente se retiró de nuevo mediante una pipeta y el precipitado se lavó con Et_2O (2 ml x 3). El producto se secó a presión reducida, dando el **COMPUESTO 103** en forma de un polvo fino de color blanquecino (156 mg, 0,240 mmol, 92 %). RMN^1H (D_2O) δ 1,67-2,00 (m, 5H), 2,12-2,32 (m, 2H), 2,39-2,52 (m, 1H), 2,67-2,82 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,40-3,56 (m, 2H), 4,80-4,89 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H). RMN^{13}C (D_2O) δ 20,3, 21,1, 23,2, 24,6, 27,0, 39,3, 46,6, 54,1, 63,2, 114,9, 124,2, 126,9, 132,6, 134,5, 141,7, 144,4, 147,9, 150,2. EN-EM m/z 384 (M+H), 386 (M+2+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_5 \cdot 3,1\text{HBr} \cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40,31; H, 4,83; N, 10,78; Br 38,13. Encontrado: C, 40,20; H, 4,91; N, 10,73; Br 38,44.

Ejemplo 105



COMPUESTO 105: N^4 -(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-il)-butano-1,4-diamina.

Preparación de 5-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina:

A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina disponible en el mercado (3,08 g, 23,0 mmol) en CCl_4 (200 ml) se añadió *N*-bromosuccinamida (4,09 g, 23,0 mmol) y una cantidad catalítica (56 mg) de peróxido de benzoílo. La mezcla

de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. El material en bruto contenía una proporción 1:3:1 (CG) de material de partida, productos mono y dibromo, que se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 1:1 de EtOAc:hexanos para dar 5-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina (3,03 g, 54 %) en forma de un líquido de color pardo: RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,99-2,03 (m, 1H), 2,20-2,49 (m, 3H), 2,97-3,10 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 1H), 5,48 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,40 (s, 2H). Debe indicarse que este material es inestable cuando se expone al aire durante 2-3 días y se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

10 Preparación de 5-azido-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina:

Se disolvieron 5-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina (2,75 g, 12,9 mmol) y azida sódica (1,68 g, 25,8 mmol) en DMF (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (500 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando 1:1 de EtOAc/hexanos para proporcionar 2,19 g (97 %) de 5-azido-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina en forma de un líquido de color amarillo: RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,80-1,96 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 3H), 2,75-3,06 (m, 2H), 4,74 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz), 8,44 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,45 (d, 1H, $J = 3$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 18,6, 28,9, 31,7, 60,2, 142,6, 144,3, 150,3, 153,6.

20 Preparación de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-ilamina.

Un matraz agitador Parr se cargó con 5-azido-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina (1,81 g, 10,33 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (10 % en peso de Pd/C; 0,18 g). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó con nitrógeno. Se añadió metanol (30 ml) y la reacción se hidrogenó a 0,21 MPa (30 psi) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y se filtró a través de un lecho de Celite® para proporcionar 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-ilamina en forma de un líquido de color naranja (1,54 g, 99%), que se volvería rápidamente de color pardo oscuro. Este se almacenó en una atmósfera de argón a -20 °C. RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,62-1,79 (m, 1H), 1,80-2,18 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 2H), 4,07 (dd, 1H, $J = 8,4, 5,4$ Hz), 8,32-8,38 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 19,7, 31,7, 32,2, 51,5, 142,0, 142,5, 152,6, 155,4; EM m/z : 150 ($\text{M}+\text{H}^+$), 133.

30 Preparación de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalin-5-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona:

A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-ilamina (313 mg, 2,09 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte se añadió 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (227,8 mg, 1,05 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (444 mg, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:0,5 de CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH) para proporcionar el producto en forma de un aceite transparente (298 mg, 81 %): RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,56-1,66 (m, 2H), 1,70-1,95 (m, 4H), 2,04-2,22 (m, 4H), 2,71-2,85 (m, 2H), 2,87-3,05 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 2H), 8,34 (s a, 2H).

45 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico.

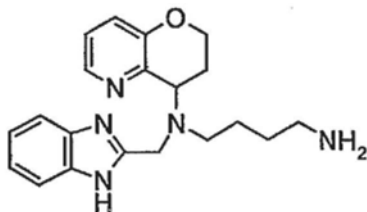
A una solución de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalin-5-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (298 mg, 0,850 mmol) en CH_3CN (12 ml) se añadió éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-benzoimidazol-1-carboxílico (295 mg, 1,11 mmol), yoduro potásico (14 mg), y diisopropiletilamina (0,296 ml, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:10 de EtOAc:hexanos después EtOAc después 1:10 de MeOH:EtOAc) proporcionó el producto en forma de un aceite transparente (422 mg, 85 %): RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,34-1,43 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,00-2,21 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 3H), 3,55 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 4,29 (dd, 1H, $J = 9,6, 5,4$ Hz), 4,46 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 4,61 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,63-7,69 (m, 3H), 7,74-7,81 (m, 3H), 8,18 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

60 Preparación de N^1 -(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-il)-butano-1,4-diamina (COMPUESTO 105).

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (420 mg, 0,723 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrato de hidrazina (0,20 ml). La mezcla se agitó durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1:10 de MeOH: NH_4OH : CH_2Cl_2) para proporcionar el **COMPUESTO 105** en forma de una espuma incolora (161 mg, 64 %): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,37-1,48 (m, 5H), 1,70-1,79 (m, 1H),

1,81-1,97 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 2,49-2,59 (m, 4H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,90-3,08 (m, 2H), 3,98 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,07 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,06-4,12 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,2, 22,9, 26,3, 30,5, 32,6, 41,7, 49,8, 51,4, 62,0, 122,3, 142,1, 143,3, 153,8, 155,4, 155,5; EN-EM m/z 351 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6$ 0,3 CH_2Cl_2 0,2 H_2O : C 64,24, H 7,17, N 22,14. Encontrado: C 64,16, H 7,41, N 22,15.

Ejemplo 106



COMPUESTO 106: Preparación de N^2 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^2 -(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-il)-butano-1,4-diamina (bromhidrato)

A una solución de trifenilfosfina (10,9 g, 41,5 mmol), 3-butenol (2,49 g, 34,6 mmol) y 2-bromo-3-piridinol (6,01 g, 34,6 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,49 ml, 38,0 mmol) muy lentamente. El baño de hielo se retiró después de la adición de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se dejó en agitación a 50 °C durante 20 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), y se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x 150 ml), salmuera (2 x 150 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 90:10 seguido de 85:15) proporcionó 2-bromo-3-but-3-eniloxi-piridina (7,04 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,58 - 2,66 (m, 2H), 4,08 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 5,13 - 5,24 (m, 2H), 5,87 - 5,98 (m, 1H), 7,10 - 7,14 (m, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J = 6,0, 1,5$ Hz).

Una solución en DMF anhidra (120 ml) de 2-bromo-3-but-3-eniloxi-piridina (6,43 g, 28,2 mmol) en un matraz Schlenk de fondo redondo se desgasificó con argón usando el método de congelar/bombear/descongelar. A esta solución recién desgasificada se añadió trifenilfosfina (2,66 g, 10,2 mmol), acetato de paladio (696 mg, 3,10 mmol), acetato potásico (13,84 g, 141 mmol), e hidrato de cloruro de tetraetilamonio (9,35 g, 56,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C en una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (300 ml), salmuera (120 ml) y H_2O (60 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 x 120 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 95:5) proporcionó 4-metilen-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina (2,8 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,79 - 2,86 (m, 2H), 4,25 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 5,08 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 6,19 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H, $J = 4,7, 1,6$ Hz).

A una solución de 4-metilen-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina (2,77 g, 18,8 mmol) y N -óxido de 4-metilmorfolina (6,61 g, 56,5 mmol) en CH_2Cl_2 (45 ml) se añadió tetraóxido de osmio (solución al 2,5 % en peso en 2-metil-2-propanol, 6,8 ml, 0,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 80 horas, se diluyó con EtOAc (300 ml), y después se filtró a través de un lecho de celite. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95:4:1) proporcionó el 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinil-4-ol (2,13 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución de 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinil-4-ol (2,13 g, 11,8 mmol) en H_2O (15 ml) se añadió peryodato sódico (5,03 g, 23,5 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y H_2O (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 60:40 seguido de 0:100) dio 2,3-dihidro-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (1,28 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,98 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 4,62 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H, $J = 12,6, 2,1$ Hz).

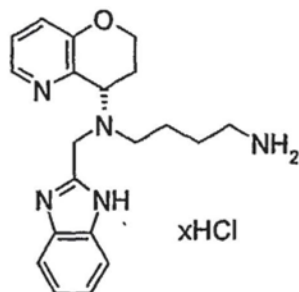
Reacción de 2,3-dihidro-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (277 mg, 1,85 mmol) con éster *terc*-butílico del ácido (4-amino-butil)-carbámico (269 mg, 1,43 mmol) usando el Procedimiento general B para aminación reductora con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (605 mg, 2,86 mmol), seguido de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97:2:1 seguido de 95:4:1) proporcionó éster *terc*-butílico del ácido [4-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ilamino)-butil]-carbámico (330 mg, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [4-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ilamino)-butil]-carbámico (329 mg, 1,02 mmol) en CH_3CN (5 ml) se añadió N,N -diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,63 mmol) seguido de éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil- benzimidazol-1-carboxílico (328 mg, 1,23 mmol) y yoduro potásico (20 mg,

0,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (25 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 95:4:1) proporcionó éster *tert*-butilico del ácido 2-[[[(4-*tert*-butoxicarbonilamino-butil)-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-*b*]piridin-4-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (380 mg, 67 %) en forma de una espuma de color blanco.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma de color blanco anterior (107 mg, 0,19 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 106** (110 mg, 90 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (D₂O) δ 1,43-1,66 (m, 4H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,78-2,92 (m, 3H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,43 (d, 1H, J = 17,4 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,64-4,78 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,76-7,87 (m, 3H), 7,98 (dd, 1H, J = 8,7, 0,9 Hz), 8,40 (dd, 1H, J = 5,4, 0,9 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 19,72, 24,98, 25,32, 39,52, 47,95, 51,48, 56,53, 67,48, 114,28, 126,93, 127,55, 131,03, 134,75, 134,84, 138,80, 151,75, 155,80; EN-EM *m/z* 352 (M+H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₅N₅O • 3,1HBr • 1,0 H₂O • 0,2C₄H₁₀O: C, 39,34; H, 5,09; N, 11,03; Br, 39,00. Encontrado: C, 39,29; H, 4,92; N, 10,96; Br, 39,02.

Ejemplo 107



COMPUESTO 107: Preparación de *N*⁴-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(*S*)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-*b*]piridin-4-il-butano-1,4-diamina (sal clorhidrato).

Preparación de 4-metilen-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-*b*]piridina:

A una solución agitada a 0 °C de 2-bromo-3-piridinol (14,7 g, 84 mmol), 3-buten-1-ol (7,25 ml, 84 mmol), y trifetilfosfina (26,5 g, 100 mmol) en THF (420 ml) se añadió DIAD (18,3 ml, 93 mmol) durante 5 min. La mezcla se calentó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 21 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El aceite de color pardo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 l), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 500 ml), se lavó con salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5:1 de hexanos/EtOAc) proporcionó el bromuro deseado (20,2 g, 100%) en forma de un aceite de color amarillo.

Una solución del bromuro (19,2 g, 84 mmol) anterior en DMF anhidra (170 ml) se congeló en una atmósfera de argón, y se descongeló mientras estaba a alto vacío para desgasificar la solución. Este ciclo de congelación-descongelación se repitió cuatro veces. Un matraz a presión se purgó con argón y se cargó con trifetilfosfina 7,96 g, 30 mmol), acetato potásico (41,4 g, 420 mmol), hidrato de cloruro de tetraetilamonio (27,9 g, 170 mmol), acetato de paladio (II) (2,08 g, 9,3 mmol), y la solución desgasificada anterior. El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con argón cuatro veces, se cerró herméticamente, y se calentó a 110 °C con agitación durante 39 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se agitó con una mezcla de salmuera (500 ml) y agua (200 ml) durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y salmuera (3 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se secó a alto vacío durante 1 h. La purificación del material en bruto (25 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó el compuesto del título (5,9 g, 47%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,80-2,85 (m, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 5,08 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H, J = 4,0, 1,8 Hz).

Preparación de (*S*)-(3,4-Dihidro-2H-pirano[3,2-*b*]piridin-4-il)amina:

Una solución de 4-metilen-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-*b*]piridina (5,9 g, 40 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (14,0 g, 120 mmol), y tetraóxido de osmio (15,4 ml, 2,5 % en peso en *tert*-butanol, 1,2 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 7 días. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas, y se concentró. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó el diol (4,5 g, 62 %) en forma de un aceite de color pardo.

A una solución agitada del tiol (4,5 g, 25 mmol) anterior en agua desionizada (100 ml) se añadió cuidadosamente peryodato sódico (10,7 g, 50 mmol-exotérmica) y se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se agitó durante 2 h, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar la cetona deseada (2,9 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Una solución de la cetona (2,9 g, 19 mmol) anterior y clorhidrato de hidroxilamina (1,6 g, 23 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (80 ml) y la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para retirar el metanol. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (1 x 200 ml, 3 x 75 ml) y 9:1 de CHCl₃/MeOH (5 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar la oxima (3,0 g, 94 %) en forma de un sólido de color pardo.

Se añadió lentamente polvo de cinc a una suspensión agitada a 0 °C de la oxima (3,0 g, 18 mmol) anterior, acetato de amonio (1,6 g, 20 mmol), hidróxido de amonio (85 ml), y etanol (16 ml). El baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando durante 2,5 h. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron, y se secaron a alto vacío para proporcionar la amina racémica (2,6 g, 94 %).

Una suspensión agitada de la amina (2,6 g, 17 mmol) y CAL (0,80 g) en acetato de etilo (65 ml) se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna sobre sílice (20:1 de CH₂Cl₂/MeOH, después 20:1:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó el compuesto del título (1,14 g, 88 %) en forma de un aceite de color rojo-pardo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,90-2,02 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 4,13 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,18-4,36 (m, 2H), 7,06-7,13 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H, J = 3,9, 2,2 Hz).

Preparación de sal clorhidrato de N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N⁴-(S)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-il-butano-1,4-diamina (**COMPUESTO 107**):

Una suspensión de (S)-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-il)amina (1,14 g, 7,6 mmol) anterior, 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (1,57 g, 7,2 mmol), y carbonato potásico (1,00 g, 7,2 mmol) en THF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y la torta de filtro se lavó con THF (15 ml). El filtrado combinado se trató con triacetoxiborohidruro sódico (4,7 g, 22 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación del aceite de color pardo en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) dio la amina secundaria deseada (2,25 g, 89%) en forma de un sólido de color blanco.

Una suspensión de la amina (2,25 g, 6,4 mmol) anterior, N-boc-2-clorometilbencimidazol (1,87 g, 7,0 mmol), diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol), yoduro potásico (50 mg, 0,3 mmol), y acetonitrilo (65 ml) se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 40 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (75 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 ml), y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna repetitiva sobre sílice (primera columna: EtOAc, segunda columna: 30:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó la amina protegida deseada (2,97 g, 80 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido.

A una solución agitada de la amina protegida (2,97 g, 5,1 mmol) anterior en etanol (50 ml) se añadió hidrato de hidrazina (2,5 ml, 50 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico (50 ml). La suspensión de color blanco resultante se filtró y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio la amina deseada (1,80 g, 100 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

Siguiendo el Procedimiento general D: La conversión de la base libre (1,80 g, 5,1 mmol) anterior en la sal clorhidrato dio el **COMPUESTO 107** (2,14 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,49-1,60 (m, 4H), 2,39-2,49 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 3H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,48 (c, 2H, J = 17,2 Hz), 4,65-4,72 (m, 2H), 7,56-7,7,63 (m, 2H), 7,76-7,85 (m, 3H), 7,97 (dd, 1H, J = 8,7, 1,2 Hz), 8,39 (dd, 1H, J = 5,7, 1,2 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 19,74, 24,95, 25,27, 39,48, 47,87, 51,46, 56,51, 67,41, 114,25 (2), 126,92(2), 127,50, 131,04, 134,66, 134,82, 138,84, 151,77, 155,74; EN-EM m/z 352 (M+H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₅N₅O•3,0HCl•2,5H₂O•0,1(C₂H₅)₂O: C, 47,74; H, 6,68; N, 13,64; Cl, 20,72. Encontrado: C, 47,74; H, 6,94; N, 13,33; Cl, 20,75.

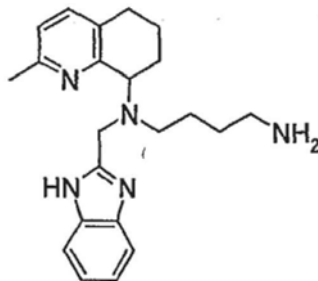
La pureza enantiomérica del **COMPUESTO 107** se determinó que era 100 % ee mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD1); Columna: ChiralCel OD, 0,46 cm x 25 cm; Fase móviles: A: 90:5:5 de hexanos/alcohol reactivo/metanol con DEA al 0,1 %, B: hexanos; Isocrático: 80 % de A, 20 % de B; Tiempo de ejecución total: 25 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; Temperatura: 40 °C; Detector: UV @ 270 nm; Volumen de inyección: 10 µl.

Tiempo de retención del enantiómero S = 12,0 min.

Tiempo de retención del enantiómero R = 15,2 min.

Ejemplo 108

5



COMPUESTO 108: N^1 -(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

10

Preparación de N-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml que contenía una barra de agitación se añadió 2-metil-8-acetamidoquinolina (5,69 g, 28,4 mmol) y óxido de platino (IV) (322 mg, 5 %mol). El matraz se equipó con dos cánulas de Teflón: una para el purgado del matraz de reacción con gas de nitrógeno e introducción de hidrógeno, y el otro que conduce a un matraz conectado a un burbujeador. Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) al matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción agitada se enjuagó con gas de nitrógeno y se calentó a 60 °C. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la reacción agitada durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por CG y/o TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purgó con gas de nitrógeno y el catalizador se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con CH_2Cl_2 (100 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se basificó con NaOH saturado (pH >14). Después, la mezcla se extrajo con CHCl_3 (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 10 % en EtOAc para proporcionar el producto (3,83 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H δ 1,57-1,66 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,43-2,57 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 2H), 4,67-4,74 (m, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8$ Hz); RMN ^{13}C δ 21,6, 25,4, 25,8, 29,6, 31,0, 53,0, 123,4, 131,4, 139,2, 155,9, 157,2, 172,2; EN-EM m/z: 227 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Preparación de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamina:

Se disolvió N-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida (4,51 g, 22,1 mmol) en HCl 6 N (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con NaOH saturado (pH >14) y se extrajo con cloroformo (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó por destilación (pf 102-104 °C a 0,20 mmHg) para producir el producto en forma de un líquido transparente (3,25 g, 99 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,62-1,82 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 3H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,61-2,82 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 20,4, 24,6, 29,1, 32,6, 51,8, 121,7, 128,6, 137,6, 155,9, 159,0; EN-EM m/z: 163 ($\text{M}+\text{H}^+$), 146 ($\text{M}-\text{NH}_2$).

Preparación de 2-[4-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona.

A una solución de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamina (237 mg, 1,46 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte se añadió 4-(1,3,-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (159 mg, 0,731 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (309 mg, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:0,5 de CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo (210 mg, 79 %): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,56-1,83 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,64-2,80 (m, 4H), 3,70-3,76 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1- carboxílico.

A una solución de 2-[4-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (210 mg, 0,578 mmol) en CH_3CN (12 ml) se añadió éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-benzoimidazol-1-carboxílico (200 mg, 0,751 mmol), yoduro potásico (14 mg), y diisopropiletilamina (0,201 ml, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación del material en bruto

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:10 de EtOAc:hexanos después EtOAc después 1:10 de MeOH:EtOAc) proporcionó el producto en forma de un aceite transparente (228 mg, 66 %): RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,23-1,31 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,60-2,83 (m, 5H), 3,50 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,20 (dd, 1H, J = 9,6, 6,0 Hz), 4,50 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,63-7,69 (m, 3H), 7,74-7,81 (m, 3H).

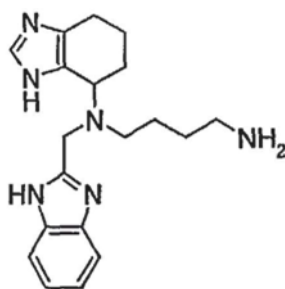
Preparación de N¹-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(2-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina.

- 10 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(2-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (228 mg, 0,384 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrato de hidrazina (0,10 ml). La mezcla se agitó durante 4 días. La mezcla se concentró al vacío y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:10 de MeOH: NH₄OH: CH₂Cl₂) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro (82 mg, 59 %): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,25-1,45 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 3H), 2,62-2,82 (m, 6H), 3,95-3,99 (m, 1H), 4,00 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,09 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57-7,60 (m, 2H).

20 Preparación de N¹-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(2-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato) (COMPUESTO 108).

- 25 A una solución de N¹-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(2-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4- diamina (82 mg, 0,23 mmol) en ácido acético glacial (0,5 ml) se añadió ácido acético glacial saturado con HBr (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se añadió éter dietílico (50 ml). El precipitado de color blanco se dejó asentar y el disolvente se retiró con una pipeta. Después, se añadió de nuevo Et₂O (50 ml) y después se decantó. El precipitado resultante se disolvió en metanol (1,5 ml), se añadió éter (3 x 50 ml) después se retiró con una pipeta. El polvo de color amarillo resultante se secó a presión reducida para dar 113 mg (76 %) del producto: RMN ¹H (D₂O) δ 1,48-1,63 (m, 4H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,82-2,01 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 4H), 2,78-3,00 (m, 4H), 4,39 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,13 (d, 1H, J = 7,8 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 19,7, 20,3, 20,5, 25,1, 27,4, 39,6, 47,7, 51,8, 60,1, 114,3, 126,9, 130,9, 137,6, 147,8, 150,0, 151,7, 152,8; EN-EM *m/z* 365 (M+H). Anal. Calc. para C₁₇H₂₂N₄·3,0HBr·2,3H₂O: C 40,80, H 5,70, N 10,81, Br 37,01. Encontrado: C 40,78, H 5,82, N 10,54, Br 37,09.

Ejemplo 110



COMPUESTO 110: N¹-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(4,5,6,7-tetrahydro-3H-benzoimidazol-4-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de 4,5,6,7-tetrahydrobenzoimidazol-4-ona:

- 45 Siguiendo un procedimiento bibliográfico modificado (Helv. Chim. Acta 1979, 62, 497), se burbujeó N₂O₄ en una mezcla homogénea de 1,3-ciclohexanodiona (6,98 g, 62,3 mmol) (recristalizada en benceno) en éter dietílico seco (500 ml) a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se burbujeó adicionalmente N₂O₄ hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea y de color naranja. La mezcla se agitó durante 0,5 h. El exceso de N₂O₄ se retiró burbujeando gas de argón y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio para proporcionar un aceite de color naranja oscuro que se volvió rápidamente de color negro.

- 50 Aproximadamente la mitad de este material se disolvió en ácido acético glacial (50 ml) en un matraz agitador Parr. Se añadieron anhídrido fórmico acético recién preparado (50 ml) (preparado mezclando 50 ml de ácido fórmico con 25 ml de anhídrido acético y agitando durante 2 horas - J. Med. Chem. 2001,44, 36-46) y ~2 g de paladio sobre carbono (10 %) y la mezcla se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 h. Los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio a alto vacío y la RMN ¹H del material en bruto (5,2 g, alquitrán de color negro) contenía una señal a δ 7,99 ppm (producto de amina formilada).

Al aceite en bruto de color negro se añadieron 15 ml de ácido fórmico y 60 ml de formamida y la mezcla se calentó a

150 °C durante 30 minutos. Los volátiles se sometieron a evaporación rotatoria a alto vacío (baño calentado a 80 °C). Se añadieron anhídrido fórmico acético recién preparado (40 ml) y ácido acético glacial (20 ml) y la mezcla de color negro se calentó a 100 °C durante 1 h. Los volátiles se retiraron de nuevo usando alto vacío. La purificación repetida del material por cromatografía en columna ultrarrápida (4:1:0,2 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) sobre gel de sílice proporcionó 4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazol-4-ona (893 mg) contaminada con formamida y otras impurezas. RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,02 (p, 2H, J = 6,3 Hz), 2,39 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,75 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 7,82 (s, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazol-1-carboxílico

Este material (893 mg, 6,56 mmol) se trató con *terc*-butilanhidruro (2,15 g, 9,84 mmol) en DMF (15 ml) y diisopropiletilamina (2,29 ml, 13,0 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. El residuo se disolvió en MeOH y EtOAc y se dejó en el frigorífico durante 3 días. El sólido que precipitó (2 recristalizaciones) era éster *terc*-butílico del ácido 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazol-1-carboxílico limpio (759 mg, 5,5 % en 1,3-ciclohexanodiona). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,64 (s, 9H), 2,21 (m, 2H), 2,56 (dd, 2H, J = 6,6, 6,3 Hz), 3,14 (dd, 2H, J = 6,3, 6,0 Hz), 8,05 (s, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 7-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazol-1-carboxílico.

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazol-1-carboxílico (632 mg, 2,82 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte se añadió éster *terc*-butílico del ácido (4-amino-butil)carbámico (745 mg, 4,23 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (896 mg, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH) para proporcionar el producto (558 mg, 48 %): RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 1,59 (s, 9H), 1,50-1,62 (m, 4H), 1,71-1,77 (2H), 1,82-2,00 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 2,73-2,87 (m, 4H), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,33 (s a, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 5,01 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H).

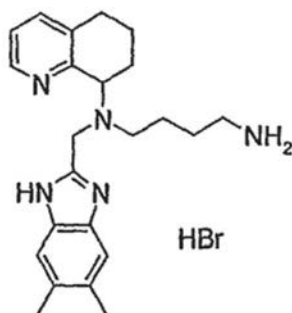
Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-*terc*-butoxicarbonilamino-butil)-(3-*terc*-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzamidazol-4-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico.

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 7-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzoimidazol-1-carboxílico (365 mg, 0,893 mmol) en CH₃CN (12 ml) se añadió éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometil-benzoimidazol-1-carboxílico (357 mg, 1,33 mmol), yoduro potásico (14 mg), y diisopropiletilamina (0,311 ml, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 17 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter dietílico saturado con amoníaco) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco (269 mg, 47 %): RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,41 (s, 9H), 1,34-1,50 (m, 6H), 1,59 (s, 9H), 1,68 (s, 9H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H), 2,63-2,76 (m, 4H), 2,79-3,01 (m, 2H), 4,04-4,80 (m, 1H), 4,35 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,45 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,94-4,99 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,94 (s, 1H).

Preparación de N¹-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-4-il)-butano-1,4-diimina (sal bromhidrato). (COMPUESTO 110).

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-*terc*-butoxicarbonilamino-butil)-(3-*terc*-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzamidazol-4-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (204 mg, 0,319 mmol) en ácido acético glacial (1,0 ml) se añadió ácido acético saturado con HBr (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió éter dietílico (50 ml). El precipitado de color blanco se dejó asentarse y el disolvente se retiró con una pipeta. Después, se añadió de nuevo Et₂O (50 ml) y después se decantó. El precipitado resultante se disolvió en metanol (1 ml), se añadió éter (3 x 50 ml) después se retiró con una pipeta. El polvo de color blanco resultante se secó a presión reducida para dar 170 mg (78 %) del **COMPUESTO 110**: RMN ¹H (D₂O) δ 1,45-1,67 (m, 4H), 1,67-1,86 (m, 2H), 2,06-2,21 (m, 2H), 2,50-2,66 (m, 3H), 2,74-2,78 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 2H), 4,26-4,40 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 2H), 8,54 (s, 1H); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,3, 21,3, 22,0, 25,0, 25,6, 39,7, 47,3, 51,2, 55,4, 114,2, 126,9, 127,9, 130,9, 131,7, 132,8, 153,5; EN-EM *m/z* 339 (M+H). Anal. Calc. para C₁₇H₂₂N₄·3,5HBr·2,1H₂O·0,3C₄H₁₀O: C 35,59, H 5,43, N 12,33, Br 41,02. Encontrado: C 35,44, H 5,35, N 12,25, Br 41,26.

Ejemplo 111



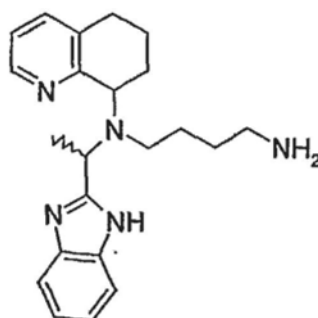
5 **COMPUESTO 111:** Preparación de *N*¹-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*²-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal de HBr).

10 A una solución agitada de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (154 mg, 0,441 mmol), diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,861 mmol) y yoduro potásico (15 mg, 0,090 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se añadió 2-clorometil-5,6-dimetil-1H-benzimidazol (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en Bridger et al. Solicitud de Patente de Estados Unidos USSN 09/535,314) (77 mg, 0,426 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 20 ml) y salmuera (2 x 15 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar una espuma en bruto de color pardo. La espuma se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 1,75 cm, 12 g de sílice, 50:1:1 de CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH) para dar 2-{4-[(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona pura (60 mg, 28 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,34-1,51 (m, 2H), 1,53-1,73 (m, 3H), 1,81-2,06 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,55-2,89 (m, 4H), 3,51 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,93-4,08 (m, 3H), 7,1 (dd, 1H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,58 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

25 A una solución agitada de 2-{4-[(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona (60 mg, 0,118 mmol) en etanol (2,5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,05 ml, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con éter dietílico, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 1,75 cm, 12 g de sílice; 10:1:1 de CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH) para dar *N*¹-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*²-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina pura (18 mg, 38 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30-1,46 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,47-2,59 (m, 3H), 2,65-2,90 (m, 3H), 3,92-4,06 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H, J = 7,9, 4,8 Hz), 7,34 (s, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 8,58 (s, 1H, J = 3,5 Hz).

35 Siguiendo el procedimiento de formación de sal de HBr convencional D: Se convirtió *N*¹-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*²-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (17 mg, 0,045 mmol) en la sal de HBr (28 mg, 97 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,46-1,59 (m, 4H), 1,76-1,89 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,29-2,63 (m, 8H) conteniendo 2,41 (s, 6H), 2,77-2,92 (m, 3H), 2,95-3,05 (m, 2H), 4,33 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,43-4,52 (m, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,81-7,88 (m, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,58-8,63 (m, 1H). RMN ¹³C (D₂O) δ 19,96, 20,38, 25,03, 25,38, 27,62, 39,50, 47,99, 51,72, 60,53, 113,72, 125,86, 129,54, 137,22, 139,31, 140,54, 147,98, 150,29, 151,36. EN-EM *m/z* 378 (M+H). Anal Calc. para C₂₃H₃₁N₅·3,0HBr·1,5H₂O: C, 42,68; H, 5,76; N, 10,82; Br, 37,03. Encontrado: C, 42,53; H, 5,64; N, 10,59; Br, 37,32.

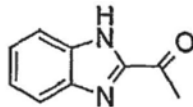
Ejemplo 112



COMPUESTO 112: Preparación de *N*^L-[1-(1H-benzimidazol-2-il)-etil]-*N*^L-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de 1-(1H-benzimidazol-2-il)-etanona:

5



Una solución de 1,2-fenilén diamina (3,25 g, 0,030 mol) y ácido L-láctico (2,3 ml, 0,026 mol) en HCl 3 M (15 ml) se sometió a reflujo durante. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado y Na₂CO₃ a pH 10. La fase acuosa se lavó con EtOAc (1 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar un sólido de color pardo-naranja que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10

A una solución agitada de del alcohol en bruto anterior (0,026 mol) en CH₂Cl₂ seco/MeOH (6:1,35 ml) se añadió dióxido de manganeso activado (pureza del 85 %, <5 micrómetros, 23,28 g, 0,228 mol) y la suspensión se agitó durante una noche, momento en el que la suspensión de color negro se filtró a través de una torta de celite y se lavó con MeOH (3 x 50 ml). Los lavados combinados se concentraron para proporcionar un sólido de color pardo oscuro. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 a 95:5) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido rojo-pardo (1,65 g, 39 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 2,72 (s, 3H), 7,37 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,66-7,73 (m a, 2H).

20

Usando el Procedimiento general B: A una solución de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (266 mg, 1,80 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 1-(1H-benzimidazol-2-il)-etanona (285 mg, 1,78 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadió NaBH₄ sólido (125 mg, 3,30 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El aceite en bruto de color pardo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 después 96:4) para dar la amina deseada (125 mg, 24 %) en forma de una espuma de color pardo y una mezcla de diaestereómeros (6:1).

25

Siguiendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de la amina anterior (mezcla de diastereómeros, 125 mg, 0,43 mmol) y 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butiraldehído (97 mg, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El aceite de color pardo resultante (215 mg) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 después 96:4) para proporcionar la amina deseada (175 mg, 83 %) en forma de una espuma de color pardo.

30

A una solución de la ftalimida anterior (175 mg, 0,355 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió hidrazina anhidra (0,06 ml, 1,89 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido de color blanco resultante se filtró a través de un papel de filtro, lavando concienzudamente con CH₂Cl₂ y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 50:1:1 después 25:1:1) para dar la amina libre deseada (67 mg, 52 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

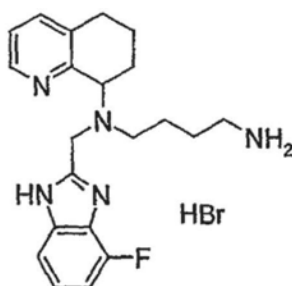
35

40

Usando el Procedimiento general D: La conversión del material anterior (67 mg, 0,18 mmol) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 112** (95 mg, 78 %) en forma de un sólido de color verde pálido. RMN ¹H (D₂O) mezcla de diastereómeros δ 1,37-1,55 (m, 4H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,83 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,05-2,16 (m, 3H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,85 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,86-3,00 (m, 3H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H, solapado con HOD), 7,61 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,79 (dd, 2H, J = 6,3, 3,3 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 7,5, 6 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) mezcla de diastereómeros δ 16,56, 20,64, 23,25, 25,19, 25,77, 27,47, 39,46, 48,19, 53,93, 58,37, 114,33, 125,82, 127,06, 130,91, 139,02, 140,22, 148,02, 152,36, 154,55. EN-EM *m/z* 364 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₉N₅•3,1HBr•0,9H₂O•0,4C₄H₁₀O: C, 42,94; H, 5,79; N, 10,61; Br, 37,52. Encontrado: C, 42,99; H, 5,58; N, 10,64; Br, 37,42.

45

50

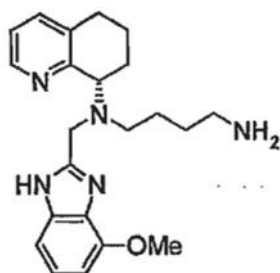
Ejemplo 113

COMPUESTO 113: Preparación de *N*¹-(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal de HBr).

A una solución agitada de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (146 mg, 0,418 mmol), diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,861 mmol) y yoduro potásico (14 mg, 0,084 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se añadió 2-clorometil-7-fluoro-1H-benzimidazol (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en Bridger et al. Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/232.891 presentada el 15 de septiembre de 2000 y de la Solicitud 60/234.510 presentada el 22 de septiembre de 2000) (80 mg, 0,433 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml). La solución se lavó con salmuera (3 x 15 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar una espuma en bruto de color pardo. La espuma se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 1,75 cm, 12 g de sílice, 50:1:1 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) para dar 2-{4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona pura (86 mg, 41 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,33-1,76 (m, 5H), 1,85-2,10 (m, 3H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,54-2,919 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,98-4,24 (m, 3H), 7,29-7,45 (m, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,56-8,63 (m, 1H).

A una solución agitada de 2-[4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona (86 mg, 0,173 mmol) en etanol (2,0 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,05 ml, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla se diluyó con éter dietílico, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (di. 1,75 cm, 12 g de sílice, 25:1:1 de CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH) para dar *N*¹-(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina pura (29 mg, 46 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,28-1,47 (m, 4H), 1,63-1,77 (m, 1H), 1,85-2,09 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,79-2,91 (m, 1H), 4,01-4,18 (m, 3H), 6,89 (dd, 1H, *J* = 10,3, 8,0 Hz), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,43 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 8,59 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz).

Siguiendo el procedimiento de formación de sal de HBr convencional D: Se convirtió *N*¹-(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (29 mg, 0,079 mmol) en la sal de HBr (40 mg, 79 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,50-1,62 (m, 4H), 1,77-1,91 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 3H), 2,97-3,04 (m, 2H), 4,38 (d, 1H, *J* = 16,7 Hz), 4,46-4,55 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H, *J* = 7,9, 6,1 Hz), 8,32 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,60 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,37, 20,44, 25,01, 25,33, 27,61, 39,49, 48,39, 51,76, 60,64, 110,31, 111,57, 111,78, 125,81, 127,28, 127,38, 139,35, 140,44, 147,80, 149,83 (d, 1C, *J*_{C-F} = 227,9 Hz), 151,35, 152,82. EN-EM *m/z* 368 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₆N₅F·3,0HBr·1,9H₂O: C, 39,14; H, 5,13; N, 10,87; F, 2,95; Br, 37,20. Encontrado: C, 39,43; H, 4,99; N, 10,53; F, 2,86; Br, 37,02.

Ejemplo 114**COMPUESTO 114:** Preparación de *N*¹-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal clorhidrato)

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[(4-amino-butyl)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-4-metoxi-benzoimidazol-1-carboxílico:

A una solución de (S)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (3,65 g, 10,46 mmol) en acetonitrilo (52 ml) se añadió éster *tert*-butílico del ácido 2-clorometil-4-metoxi-benzoimidazol-1-carboxílico (3,10 g, 10,46 mmol), yoduro potásico (87 mg, 0,52 mmol), y diisopropiletilamina (1,82 ml, 10,46 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 50 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró, se redisolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se diluyó con H₂O (300 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color naranja oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1, v/v/v) seguida de una segunda purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:NH₄OH, 98:2, v/v) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (4,22 g, 66 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,23 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,93 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H, *J* = 7,89, 2,19Hz), 6,92 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, *J* = 8,77, 2,63 Hz),

7,68 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 8,31 (m, 1H).

Preparación de N-(4-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina

5 A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[[4-amino-butil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-4metoxi-benzo- imidazol-1-carboxílico (4,22 g, 6,93 mmol) en etanol (69 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,09 ml, 34,65 mmol). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. Se formó un precipitado de color blanco. Se añadió éter dietílico (69 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación
10 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1, v/v/v) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (2,60 g, 98 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,35 (m, 4H), 1,93 (m, 6H), 2,68 (m, 5H), 4,06 (m, 5H), 6,63 (d, 1H, J = 8,33Hz), 7,15 (m, 3H), 7,43 (d, 1H, J = 7,02 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 4,38 Hz)

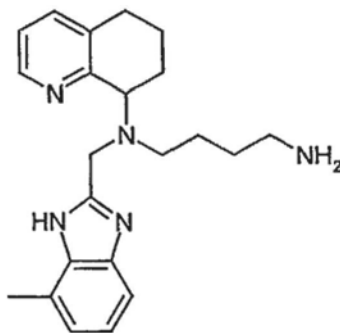
Preparación del COMPUESTO 114:

15 A una solución de N-(4-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina disuelta en metanol (20 ml) se añadió metanol saturado con HCl (50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La solución se añadió gota a gota a éter dietílico (1,5l) para producir un precipitado con tropezones de color blanco. El sólido de color blanco se aisló mediante filtración por succión en una
20 corriente estable de nitrógeno, se lavó con éter dietílico y se secó a 40 °C al vacío durante una noche (4,32 g, 76 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,52 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,42 (t, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,89 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 7,89, 5,70 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 8,38 (m, 2H), 8,57 (d, 1H, J = 5,70 Hz); RMN ¹³C δ (D₂O) 19,53, 20,12, 20,44, 25,11, 25,23, 27,64, 39,57, 51,18, 53,04, 59,60, 124,72, 125,79, 127,50, 139,29, 140,53, 147,21, 147,87, 151,71, 152,96, 155,00. EN-EM *m/z* 326 (M + H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₈N₄3,91HCl2,47H₂O: C, 46,95; H, 7,26; N, 10,95; Cl, 27,10. Encontrado: C, 46,93; H, 7,32; N, 11,05; Cl, 27,11.

Ejemplo 115

30 COMPUESTO 115: N¹-(4-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina

Preparación de 2-{(4-metil-1H-indol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona:



35 Se calentaron a 60 °C durante una noche, 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (95 mg, 0,27 mmol), 2-clorometil-4- metil-1H-benzimidazol (59 mg, 0,33 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (62 µl, 0,35 mmol) y yoduro potásico (4 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida
40 sobre gel de sílice usando NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂ (1:2:100) proporcionó el producto deseado en forma de una espuma de color naranja (109 mg, 81 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41-1,71 (m, 5H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,58-2,88 (m, 7H), 3,43-3,51 (m, 2H), 4,01-4,15 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,64 (m a, 2H), 7,71 (m a, 2H), 8,59 (d, 1H, J = 4,2 Hz).

45 Preparación de N¹-(4-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

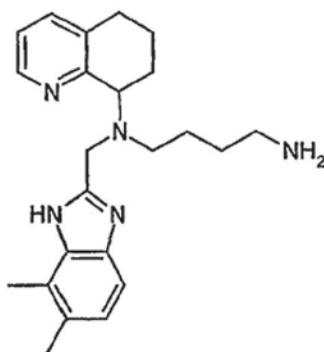
A una solución de la amina anterior (109 mg, 0,22 mmol) en etanol (8 ml) se añadió hidrato de hidrazina (54 µl, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, usando
50 NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; 1:1:100 → 1:5:100, elusión en gradiente) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (45 mg, 56 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,29-1,45 (m, 4H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,67-2,74 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 4,02-4,18 (m, 3H), 6,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 2H), 8,58 (d, 1H, J = 3,9 Hz).

55

Preparación de N^1 -(4-metil-1H-benzolimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (45 mg, 0,12 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con ácido bromhídrico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, este se trituró con éter dietílico tres veces para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en metanol (1 ml) y se trituró con éter dietílico tres veces para proporcionar el **COMPUESTO 115** en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 76 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,54 (m, 4H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 3H), 3,00-3,02 (m, 2H), 4,35-4,79 (m, 3H), 7,51 (ABc, 2H, $J = 62,7, 7,8$ Hz), 7,79 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 7,5, 6,3$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 16,44, 20,33, 20,45, 25,06, 25,39, 27,64, 39,52, 48,12, 51,75, 60,50, 111,46, 125,29, 125,89, 126,99, 127,30, 130,83, 139,26, 140,56, 148,02, 151,29, 151,38. EN-EM m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3,1\text{HBr} \cdot 2,3\text{H}_2\text{O}$: C, 40,30; H, 5,64; N, 10,68; Br, 37,77. Encontrado: C, 40,50; H, 5,56; N, 10,67; Br, 37,48.

Ejemplo 116



COMPUESTO 116: N^1 -(4,5-dimetil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido {4-[(4,5-dimetil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-carbámico:

Se agitaron 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (490 mg, 1,40 mmol), 2-clorometil-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol (328 mg, 1,68 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,82 mmol) y yoduro potásico (23 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1:97) proporcionó el producto impuro en forma de un aceite de color pardo (440 mg).

A una solución de la amina anterior (440 mg, 0,87 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,21 ml, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color naranja se secó al vacío. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, usando $\text{NH}_4\text{OH} \cdot \text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:100 $\rightarrow$ 1:5:100, elusión en gradiente) proporcionó el producto parcialmente puro (183 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

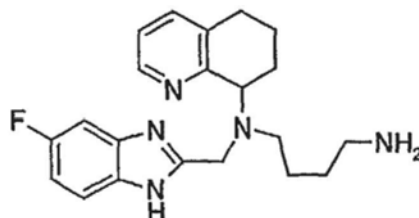
A una solución de la amina anterior (183 mg, 0,49 mmol) en THF (10 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2:97) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (67 mg, 29 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,35-1,41 (m, 11H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,97-2,99 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H, $J = 9,0, 6,0$ Hz), 4,54 (c, 2H, $J = 14,7$ Hz), 4,97 (s a, 1H), 6,93 (dd, 1H, $J = 7,7, 4,8$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,36 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz).

Preparación de N^1 -(4,5-dimetil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (67 mg, 0,14 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con ácido bromhídrico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, este se trituró con éter dietílico tres veces para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en metanol (1 ml) y se trituró con éter dietílico tres veces para proporcionar el **COMPUESTO 116** en forma de un sólido de color blanco (66 mg, 62 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,54 (m a, 4H), 1,79-1,86 (m, 1H), 2,03 (c, 1H, $J = 12,9$ Hz), 2,20 (d a, 1H, $J = 13,2$ Hz), 2,36-2,43 (m,

4H), 2,47 (s, 3H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 3H), 3,00-3,03 (m, 2H), 4,33-4,79 (m, 3H), 7,46 (ABc, 2H, $J = 24,9$, 8,4 Hz), 7,85 (dd, 1H, $J = 7,8$, 6,0 Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,60 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 13,37, 18,87, 20,28, 20,43, 25,04, 25,36, 27,62, 39,50, 47,98, 51,75, 60,42, 110,75, 122,89, 125,85, 129,03, 131,47, 35,59, 139,22, 140,53, 147,97, 150,84, 151,38. EN-EM m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,1\text{H}_2\text{O}$: C, 41,98; H, 5,85; N, 10,64; Br, 36,42. Encontrado: C, 41,95; H, 5,47; N, 10,39; Br, 36,17.

Ejemplo 117

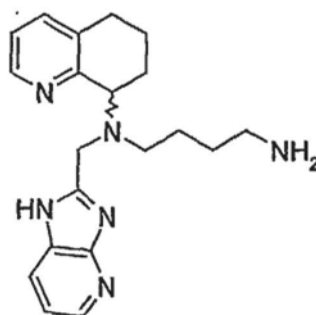


COMPUESTO 117: Preparación de N^1 -(6-Fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina

A una solución de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (0,17 g, 0,5 mmol), 2-clorometil-5-fluoro-1H-benzimidazol (0,44 g, 1,7 mmol), y yoduro potásico (5 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo anhidro (5,0 ml) se añadió diisopropiltilamina (0,13 ml, 0,73 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (2:98 de MeOH/ CH_2Cl_2). Esto proporcionó 2-[4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido de color naranja (0,17 g, 71 %).

Una solución del compuesto anterior (0,15 g, 0,3 mmol) en etanol anhidro (3 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (0,15 ml, 3,0 mmol) y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de color blanco se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (4:1:95 de metanol:hidróxido de amonio:diclorometano) para dar el **COMPUESTO 117** en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,070 g, 58 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (a, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,89 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz), 2,02 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,53 (a, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,25 (a, 1H), 7,41 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,49 (m, 1H), 8,57 (d, 4,5 Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,75, 23,00, 26,30, 29,51 (2C), 41,12, 49,69, 51,00, 62,10, 101,63 (a, 1C), 110,24 (d, 1C, $J = 25,52$ Hz), 115,72 (a, 1C), 122,62, 135,11 (2C), 137,91, 146,73, 147,02, 156,83, 157,93, 159,20 (d, 1C, $J = 281,69$ Hz). EN-EM m/z 368 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{F} \cdot 0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 62,99; H, 6,64; N, 17,08. Encontrado: C, 63,39; H, 6,88; N, 16,77.

Ejemplo 118



COMPUESTO 118: Preparación de N^1 -(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxaldehído (preparado como se describe por Whitten, J.P.; Matthews, D.P.; McCarthy, J.R. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1891-1894):

A una solución de 4-azabenzimidazol (605 mg, 5,08 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (1,3 ml, 7,5 mmol) seguido de SEMCI (1,1 ml, 6,2 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas y, una vez enfriada a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (20 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La solución orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación a través de un lecho corto de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

dio el bencimidazol protegido con SEM en forma de un aceite de color naranja (984 mg, 77 %).

Una solución de este material (132 mg, 0,527 mmol) en THF (1,5 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió lentamente *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 0,33 ml, 0,56 mmol). La solución de color rojo oscuro resultante se calentó a 0 °C y se agitó durante 10 minutos, antes de la adición de DMF (0,10 ml, 1,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas más, después se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2), y la solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (hexano/EtOAc, 4:1, después 1:1) dio el aldehído en forma de un aceite de color amarillo (43,2 mg, 0,156 mmol, 30 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,09 (s, 9H), 0,91 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 6,08 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H, J = 8,4, 4,8 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,62 (dd, 1H, J = 4,8, 1,2 Hz), 10,11 (s, 1H).

Preparación de 2-(4-{(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil-amino}-butil)-isoindol-1,3-diona:

Una solución del aldehído (43,2 mg, 0,156 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (63 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 35 minutos, después se añadió NaBH(OAc)₃ (53 mg, 0,25 mmol). La reacción se agitó durante 17,5 horas más, después se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó con NaOH 1 M (2 ml x 2) y salmuera (2 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 33:1:0,2) dio la amina terciaria en forma de una espuma de color amarillo claro (74,2 mg, 0,121 mmol, 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,13 (s, 9H), 0,81 (dd, 2H, J = 9,3, 7,2 Hz), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 3H), 1,87-2,03 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 4H), 4,03 (dd, 1H, J = 9,3, 6,6 Hz), 4,18 (d, 1H, J = 13,8 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 6,03 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 7,8, 4,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 4,7, 1,4 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

Preparación de N⁴-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-N⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

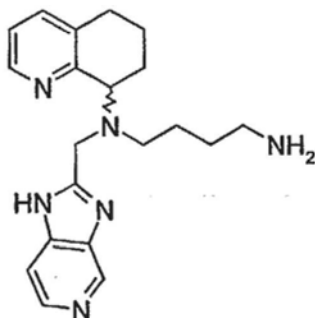
Una solución de la ftalimida (74,2 mg, 0,121 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,06 ml, 1,2 mmol) en EtOH (1,5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después, el exceso de disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, dando la amina primaria en bruto en forma de un aceite incoloro (55 mg, 95 %).

A una solución de este material en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9:1:0,1) dio la base libre en forma de una espuma de color blanquecino (23 mg, 0,066 mmol, 58 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,27-1,50 (m, 4H), 1,61-1,78 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,44-2,61 (m, 3H), 2,65-2,91 (m, 3H), 4,03-4,15 (m, 3H), 5,09 (s a, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 4,2 Hz).

Preparación del COMPUESTO 118:

Una solución de la amina (22,5 mg, 0,064 mmol) y HBr saturado en HOAc (0,5 ml) en HOAc glacial (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió Et₂O (5 ml) y la suspensión se agitó durante 5 minutos antes de retirar el exceso de disolvente mediante una pipeta. El precipitado se lavó con Et₂O (~2 ml x 5), después se secó a presión reducida, dando el **COMPUESTO 118** en forma de un polvo de color blanquecino (35,4 mg, 0,053 mmol, 83 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,45-1,65 (m, 4H), 1,72-1,89 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,77-2,92 (m, 3H), 2,94-3,04 (m, 2H), 4,32 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,46 (dd, 1H, J = 9,9, 6,0 Hz), 7,73-7,84 (m, 2H), 8,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,55-8,63 (m, 3H). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,4, 20,5, 25,1, 25,3, 27,6, 39,6, 49,7, 51,5, 60,4, 119,9, 125,7, 129,4, 137,3, 139,2, 140,4, 146,9, 147,6, 151,9, 161,3. EN-EM *m/z* 351 (M+H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₆N₆·3,2HBr·1,5H₂O·0,7C₂H₄O₂: C, 38,52; H, 5,29; N, 12,60; Br 38,32. Encontrado: C, 38,54; H, 5,00; N, 12,63; Br 38,25.

Ejemplo 119



5 **COMPUESTO 119:** Preparación de N^1 -(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

A una solución de 5-azabencimidazol (460 mg, 3,86 mmol) en DMF (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (1,0 ml, 5,7 mmol), seguido de SEMCI (0,82 ml, 4,6 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (20 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La solución orgánica se lavó con salmuera (5 ml x 3), se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) dio el bencimidazol protegido con SEM en forma de una mezcla aproximadamente 1:1 de los dos regioisómeros (811 mg, 84 %).

Una solución de este material (802 mg, 3,22 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió lentamente *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 2,0 ml, 3,4 mmol). La solución se calentó a 0 °C y se agitó durante 20 minutos, antes de la adición de DMF (0,60 ml, 7,7 mmol). La reacción se agitó durante 15 horas más, mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El intento de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1) dio el aldehído en forma de una mezcla que contenía material de partida, DMF y un poco de otras especies no identificadas. Este material se usó según estaba en la aminación reductora.

Este material y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isolidol-1,3-diona (74 mg, 0,21 mmol) se agitaron en CH₂Cl₂ (1,5 ml) durante 25 minutos, después se añadió NaBH(OAc)₃ (61 mg, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, después se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó con NaOH 1 M (2 ml x 2) y salmuera (5 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 49:1:0,25) dio la amina terciaria en forma de una mezcla aproximadamente 55 % en peso con el azabencimidazol protegido con SEM (140 mg, 0,126 mmol, 4 % del 5-azabencimidazol protegido con SEM).

Una solución de este material y monohidrato de hidrazina (0,06 ml, 1,2 mmol) en EtOH (1,5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9:1:0,05, después MeOH) dio la amina primaria en forma de una espuma de color amarillo claro (mezcla 2:1 de regioisómeros, 40,1 mg, 0,083 mmol, 66 %).

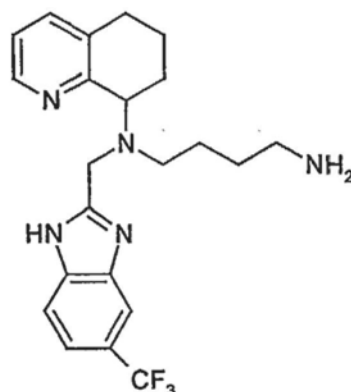
A una solución de este material en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió TFA (0,1 ml, 1,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. La solución se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9:1:0,1) dio la base libre en forma de una espuma de color blanco (10,1 mg, 0,029 mmol, 35 %).

A una solución de la base libre en HOAc (0,5 ml) se añadió una solución de HBr saturado en HOAc (0,25 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se diluyó con Et₂O (4 ml) y el disolvente se retiró mediante una pipeta. El precipitado se lavó con Et₂O (~2 ml x 5), después se secó a presión reducida, dando el

COMPUESTO 119 en forma de un polvo de color blanco (14,9 mg, 0,022 mmol, 75 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,48-1,67 (m, 4H), 1,72-1,88 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,79-3,02 (m, 5H), 4,29 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 4,39 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 4,44 (dd, 1H, *J* = 11,1, 6,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, *J* = 8,1, 6,0 Hz), 8,11 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 8,29 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,50 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 8,59 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 9,16 (s, 1H). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,4, 20,5, 25,0, 25,2, 27,6, 39,6, 49,6, 51,4, 60,2, 111,6, 125,6, 132,7, 133,9, 138,3, 139,2, 140,3, 147,5, 152,1, 162,5. EN-EM *m/z* 351 (M+H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₆N₆·3,3HBr·1,2C₂H₄O₂: C, 39,02; H, 4,98; N, 12,19; Br

38,24. Encontrado: C, 38,90; H, 5,03; N, 12,50; Br 38,10.

Ejemplo 120



COMPUESTO 120: N^1 -(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de 2-[4-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

Se agitaron 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (160 mg, 0,46 mmol) y 2-clorometil-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol (129 mg, 0,55 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (100 μ l, 0,60 mmol) y yoduro potásico (8 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo a 40 °C durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color rojo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2:97) proporcionó el producto en forma de una espuma de color naranja (190 mg, 76 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,37-1,45 (m, 5H), 1,56-1,70 (m, 2H), 2,18-2,20 (m, 1H), 2,57-2,61 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 3H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,98-4,16 (m, 3H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,62-7,74 (m, 5H), 7,86 (m a, 1H), 8,62 (m a, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[4-(4-amino-butil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-5-trifluorometil-benzoimidazol-1-carboxílico:

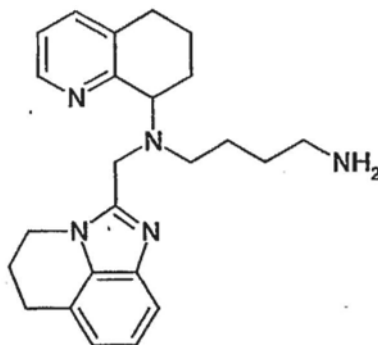
A una solución de la amina anterior (190 mg, 0,35 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (80 μ l, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:100 $\rightarrow$ 1:4:100, elusión en gradiente) proporcionó el producto parcialmente limpio en forma de un aceite de color amarillo (140 mg).

A una solución de la amina anterior (140 mg, 0,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (146 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:100) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (34 mg, 19 % en dos etapas). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,45-1,48 (m, 9H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,92 (c, 1H, J = 12,3 Hz), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,31 (s a, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,75-2,91 (m, 3H), 4,03 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 4,10 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,48 (t a, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 7,2, 4,8 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,56 y 7,73 (d, total 1H, J = 7,2 Hz), 7,79 y 7,94 (s, total 1H), 8,59 (s, 1H).

Preparación de N^1 -(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (34 mg, 0,07 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió ácido acético saturado con ácido bromhídrico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se trituró con éter dietílico cinco veces para proporcionar el **COMPUESTO 120** en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 60 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,55 (s a, 4H), 1,83-1,86 (m, 1H), 2,05 (c, 1H, J = 11,6 Hz), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,37 (s a, 1H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,88 (s a, 3H), 3,00-3,01 (m, 2H), 4,37-4,59 (m, 3H), 7,82-7,93 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,4 Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ . EN-EM m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{F}_3 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C, 37,95; H, 4,78; N, 10,06; Br, 34,43. Encontrado: C, 37,86; H, 4,61; N, 9,89; Br, 34,71.

Ejemplo 121



5 **COMPUESTO 121:** N^4 -(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*i*]quinolin-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de 2-[4-[(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*i*]quinolin-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

10 A una solución de 2-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*i*]quinolina (497 mg, 2,67 mmol) en dioxano/agua (10 ml: 1 ml) se añadió óxido de selenio (IV) (326 mg, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂ proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (180 mg), que se usó sin purificación adicional.

15 A una solución del aldehído en bruto anterior (180 mg, 0,97 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (372 mg, 1,06 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (410 mg, 1,93 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂ proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (135 mg, 27 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42-1,47 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H), 2,06-2,07 (m, 2H), 2,22 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,60-2,67 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,95 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,01 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,16 (ABc, 2H, J = 42,0, 15,0 Hz), 4,29-4,35 (m, 1H), 4,51 (s a, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 2H), 8,41 (d, 1H, J = 3,9 Hz).

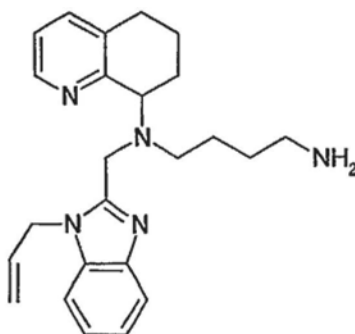
Preparación de 2-[4-[(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*i*]quinolin-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

30 A una solución de la amina anterior (135 mg, 0,26 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (63 µl, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, usando NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; 1:1:100 → 1:6:100, elusión en gradiente) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (47 mg, 46 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30-1,47 (m, 4H), 1,67-1,69 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 4H), 2,08-2,10 (m, 1H), 2,21 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,54-2,69 (m, 4H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,95 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,08 (ABc, 2H, J = 38,1, 9,6 Hz), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 7,7, 4,5 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

40 **Preparación de N^4 -(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*i*]quinolin-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:**

45 A una solución de la amina anterior (47 mg, 0,12 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con bromhidrato (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se trituró con éter dietílico tres veces. El sólido de color amarillo pálido se secó al vacío, se disolvió de nuevo en metanol (1 ml), y se trituró con éter dietílico tres veces. El sólido resultante se secó al vacío durante una noche (54,7 mg, 68 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,55 (s a, 4H), 1,76-1,90 (m, 1H), 2,15 (c, 1H, J = 17,4 Hz), 2,30-2,32 (m, 1H), 2,33-2,42 (m, 3H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 3H), 3,01-3,09 (m, 4H), 4,34-4,58 (m, 5H), 7,38 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H, J = 7,5, 6,0 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 6,0 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,43, 22,12, 23,04, 25,05, 25,45, 27,68, 39,50, 43,86, 46,85, 51,94, 60,59, 111,29, 123,82, 125,92, 126,19, 127,36, 129,06, 139,36, 140,64, 148,09, 149,50, 151,30. EN-EM *m/z* 390 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₄H₃₁N₅•3,0HBr•2,1H₂O: C, 43,02, H, 5,75; N, 10,45; Br, 35,77. Encontrado: C, 42,86; H, 5,75; N, 10,49; Br, 35,88.

Ejemplo 122



- 5 **COMPUESTO 122:** N^1 -(1-alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de (1-alil-1H-benzimidazol-2-il)-metanol:

- 10 A una solución de (1H-benzimidazol-2-il)-metanol (501 mg, 3,38 mmol) y bromuro de alilo (0,29 ml, 3,38 mmol) en DMF (15 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,71 ml, 4,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO_3 saturado (25 ml). Después, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 2 %/ CH_2Cl_2 proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (180 mg, 28 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,85 (s a, 5H), 4,98 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 5,17 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 5,88-6,01 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,66 (t, 1H, $J = 3,9$ Hz).

Preparación de 1-alil-1H-benzimidazol-2-carbaldehído:

- 20 A una solución del alcohol anterior (180 mg, 0,96 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (831 mg, 9,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un aceite de color amarillo (158 mg, 88 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,02 (d, 2H, $J = 15,0$ Hz), 5,16-5,27 (m, 2H), 5,96 (s a, 1H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,92 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 10,09 (s, 1H).

Preparación de 2-[4-[(1-alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

- 30 A una solución del aldehído anterior (158 mg, 0,85 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (326 mg, 0,93 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (360 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar una espuma de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0:2:98 $\rightarrow$ 1:2:98) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (165 mg, 37%), que se usó sin purificación adicional.

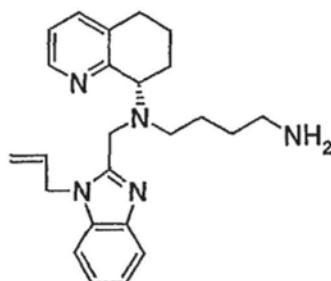
- La amina anterior (165 mg, 0,32 mmol) en H_2SO_4 concentrado (2 ml)/agua (20 ml) se sometió a reflujo durante una noche. Después, la reacción se enfrió y se basificó a pH = 11 con NaOH 10 N. Después, se extrajo con CHCl_3 (5 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:100 $\rightarrow$ 1:6:100) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (23 mg, 19 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,23-1,46 (m, 4H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,93-2,10 (m, 3H), 2,53 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,62 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,68-2,70 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 3H), 4,81 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 5,02-5,09 (m, 2H), 5,47 (dm, 1H, $J = 16,2$ Hz), 5,84-5,96 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,67-7,72 (m, 1H), 8,46 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz).

Preparación de N^1 -(1-alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

- 50 A una solución de la amina anterior (23 mg, 0,06 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con bromhidrato (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se trituró con éter dietílico cinco veces para proporcionar el **COMPUESTO 122** en forma de un sólido de color crema, que se secó al vacío durante tres días. RMN ^1H (D_2O) δ 1,54 (s, 4H), 1,74-1,88 (m, 1H), 2,05 (c, 1H, $J = 10,5$ Hz), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 3H), 3,01 (d a, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,49 (dd, 1H, $J = 10,8, 5,7$ Hz), 4,50 (ABc, 2H, $J = 57,5, 17,7$ Hz), 5,09-5,14 (m, 3H), 5,35 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,01-6,14 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,80-7,89 (m, 3H), 8,35 (d,

1H, $J = 7,8$ Hz), 8,63 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,42, 25,03, 25,47, 27,69, 39,50, 47,43, 47,62, 52,00, 60,90, 113,16, 114,52, 119,04, 125,95, 126,94, 127,31, 130,34, 130,57, 132,81, 139,37, 140,65, 148,13, 151,09, 151,68. EN-EM m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C, 43,13; H, 5,73; N, 10,48; Br, 35,87. Encontrado: C, 43,09; H, 5,60; N, 10,28; Br, 36,08.

5

Ejemplo 123

10 **COMPUESTO 123:** Preparación de N^1 -(1-Alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(S)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (sal clorhidrato)

Preparación de N-(5,6,7,8-Tetrahydro-quinolin-8il)-butano-1,4-diamina:

- 15 A una solución de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (15,0 g, 42,98 mmol) disuelta en etanol (215 ml) se añadió hidrato de hidrazina (13,4 ml). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . Se formó un precipitado de color blanco. Se añadió éter dietílico (215 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, después se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH , 96:3:1, v/v/v) proporcionó el producto en forma de un aceite de color pardo (6,77 g, 74 %).
- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,57 (m, 9H), 2,05 (m, 2H), 2,75 (m, 6H), 3,78 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H, $J = 7,89$, 4,82 Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 7,89$ Hz), 8,39 (d, 1H, $J = 4,82$ Hz).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-carbámico:

- 25 A una solución de N-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8il)-butano-1,4-diamina (6,77 g, 30,9 mmol) en tetrahydrofurano (155 ml) se añadió lentamente trietilamina (4,30 ml, 30,9 mmol) y Boc-ON (7,60 g, 30,9 mmol). La mezcla se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH , 96:3:1, v/v/v). Una segunda purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color pardo (8,03 g, 80 %).
- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,60 (s, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,78 (m, 5H), 3,15 (m, 2H), 3,77 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, $J = 7,45$, 4,82 Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 7,89$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J = 4,38$ Hz).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {4-[1-alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-aminol-butil}-carbámico

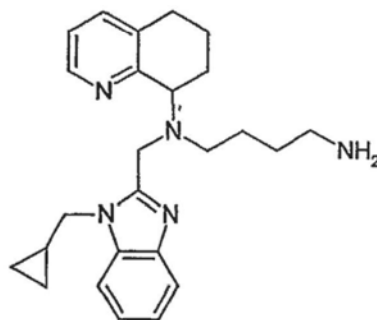
- 35 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-carbámico (5,12 g, 16,04 mmol) en tetrahydrofurano (80 ml) se añadió 1-alil-1H-benzimidazol-2-carbaldehído (3,0 g, 16,04 mmol) y carbonato potásico (2,22 g, 16,04 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se filtró, se concentró y se diluyó con cloruro de metileno (80 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,80 g, 32,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). Se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH , 96:3:1, v/v/v) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco (4,64 g, 74 %).
- 40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,99 (m, 3H), 2,36 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 5,40 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 5,91 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, $J = 7,45$, 4,82 Hz), 7,31 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 8,47 (d, 1H, $J = 3,95$ Hz).

Preparación del COMPUESTO 123

- 50 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {4-[1-alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-carbámico (5,84 g, 15,01 mmol) en metanol (20 ml) se añadió metanol saturado con HCl (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La solución se añadió gota a gota a éter dietílico (1,51) para producir un precipitado con tropezones de color blanco. El sólido de color blanco se aisló mediante filtración por succión en una corriente estable de nitrógeno, se lavó con éter dietílico y se secó a 40 °C al vacío durante una noche (4,92 g, 73 %).
- 55 RMN ^1H (D_2O) δ 1,56 (s, 4H), 1,81 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,49 (m, 3H), 5,10 (m, 3H), 5,37 (d, 1H, $J = 10,52$ Hz), 6,08 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,88 (m, 3H),

8,37 (d, 1H, $J = 8,33$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 5,26$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 13,47, 19,30, 23,92, 24,36, 26,58, 38,41, 46,36, 46,52, 50,85, 59,76, 65,34, 112,09, 113,34, 118,0, 124,88, 125,87, 126,29, 129,19, 131,60, 138,27, 139,55, 147,09, 149,90, 150,56. EN-EM m/z 390 ($M + H$). Anal. Calc. para $(\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5)_2 \cdot 2,87(\text{HCl}) \cdot 1,51(\text{H}_2\text{O}) \cdot 0,47(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$: C, 55,91; H, 7,5; N, 12,60; Cl, 18,27. Encontrado: C, 55,91; H, 7,55; N, 12,60; Cl, 18,27.

5

Ejemplo 124

10 **COMPUESTO 124:** N^4 -((1-ciclopropilmetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

Preparación de (1-ciclopropilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-metanol:

15 A una solución de (bromometil)ciclopropano (0,39 ml, 4,02 mmol) y (1H-benzimidazol-2-il)-metanol (596 mg, 4,02 mmol) en DMF (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 días. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO_3 (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 2 %/ CH_2Cl_2 proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 26 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,40-0,45 (m, 2H), 0,52-0,61 (m, 2H), 1,22-1,33 (m, 1H), 4,13 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 4,88 (s, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H).

25 Preparación de 1-ciclopropilmetil-1H-benzimidazol-2-carbaldehído:

A una solución del alcohol anterior (210 mg, 1,05 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (910 mg, 10,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un aceite de color pardo (160 mg, 76%), que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,43-0,48 (m, 2H), 0,50-0,58 (m, 2H), 1,33-1,38 (m, 1H), 4,54 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,38-7,53 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 10,12 (s, 1H).

Preparación de 2-[4-[(1-ciclopropilmetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

35 A una solución del aldehído anterior (160 mg, 0,80 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (307 mg, 0,88 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (339 mg, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 2 %/ CH_2Cl_2 proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (332 mg, 79 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,17-0,22 (m, 1H), 0,28-0,33 (m, 1H), 1,04-1,06 (m, 1H), 1,38-1,45 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 3H), 1,96-2,06 (m, 3H), 2,58-2,64 (m, 3H), 2,77-2,81 (m, 1H), 3,52 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,04-4,09 (m, 3H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,63-7,69 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,44 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz).

45

Preparación de N^4 -((1-ciclopropilmetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

50 A una solución de la amina anterior (332 mg, 0,62 mmol) en etanol (15 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,15 ml, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm; usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:3:100 $\rightarrow$ 1:7:100; elusión en gradiente) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (168 mg, 67 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,21-0,23 (m, 1H), 0,28-0,31 (m, 1H), 0,42-0,47 (m, 2H), 1,09-1,12 (m, 1H), 1,32-1,41 (m, 3H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 3H), 2,52-2,61 (m, 3H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,75-2,81 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 1H), 4,49-4,52 (m, 1H), 7,03 (dd,

55

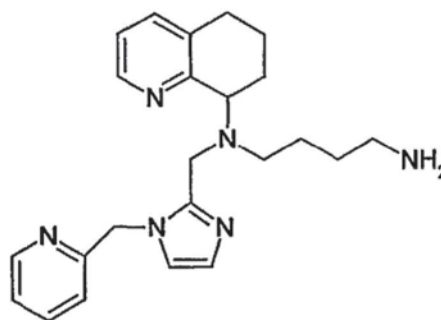
1H, J = 7,7, 4,5 Hz), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,65-7,71 (m, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 3,9 Hz).

Preparación de

N¹-(1-ciclopropilmetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (142 mg, 0,35 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con bromhidrato (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se trituró con éter dietílico tres veces y el sólido se secó al vacío. Después, el sólido se disolvió de nuevo en metanol anhidro (1 ml) y se trituró con éter dietílico tres veces. El sólido de color amarillo pálido (198 mg, 80 %) se secó al vacío durante una noche. RMN ¹H (D₂O) δ 0,51 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 0,65 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 1,31-1,32 (m, 1H), 1,53 (s a, 4H), 1,77-1,91 (m, 1H), 2,02-2,23 (m, 2H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,02 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 4,47 (s, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,65 (d, 1H, J = 17,4 Hz), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 3H), 8,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 4,11, 4,15, 14,55, 20,45, 25,06, 25,55, 27,73, 39,50, 48,03, 49,95, 52,08, 60,97, 113,35, 114,33, 125,98, 126,80, 127,22, 130,45, 132,94, 139,40, 140,67, 148,18, 151,08, 151,32. EN-EM m/z 404 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₅H₃₃N₅•3,1HBr•1,5H₂O•0,3C₄H₁₀O: C, 44,72; H, 6,03; N, 9,95; Br, 35,20. Encontrado: C, 44,82; H, 6,07; N, 9,98; Br, 35,00.

Ejemplo 125



COMPUESTO 125: N¹-(1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de 1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

A una solución del 2-imidazolcarboxaldehído (545 mg, 5,67 mmol) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (1,58 g, 6,24 mmol) en DMF (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después se enfrió y se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml). Se extrajo con CH₂Cl₂ (c x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando 1 % → 2 % de CH₃OH/CH₂Cl₂ proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (397 mg, 37 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,71 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,65 (td, 1H, J = 10,4, 1,5 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 9,82 (s, 1H).

Preparación de 2-[4-[(1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

A una solución del aldehído anterior (543 mg, 2,90 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (1,11 g, 3,19 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,23 g, 5,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después se extrajo con NaHCO₃ saturado (3 x 25 ml). Los lavados acuosos combinados se lavaron una vez con CH₂Cl₂ (30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice usando NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂ (1:1:100) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (135 mg, 9 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,18-1,28 (m, 2H), 1,49-1,67 (m, 3H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,51-2,777 (m, 4H), 3,51 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,87 (s, 2H), 4,00 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 5,70 (ABc, 2H, J = 94,8, 16,5 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 7,5, 4,5 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 7,2, 5,1 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,55 (td, 1H, J = 6,9, 1,8 Hz), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 2H), 8,24 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

Preparación de N¹-(1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

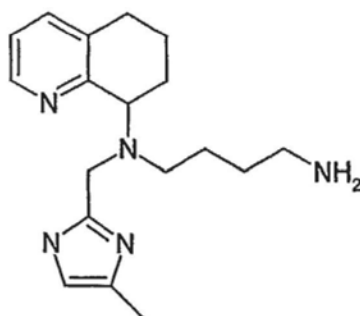
A una solución de la amina anterior (135 mg, 0,26 mmol) en etanol (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (60 µl, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida

para proporcionar un sólido de color blanco. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:3:100 $\rightarrow$ 1:8:100) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (42 mg, 41 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,30-1,33 (m, 4H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 5H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, $J = 3,0$ Hz), 4,02 (dd, 1H, $J = 9,0, 6,0$ Hz), 5,69 (ABc, 2H, $J = 108,0, 18,0$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,89 (s, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J = 7,2, 5,1$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,56 (td, 1H, $J = 7,7, 1,5$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz).

Preparación de N^1 -(1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (42 mg, 0,11 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con ácido bromhídrico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se trituró con éter dietílico tres veces. El precipitado resultante se secó al vacío. El precipitado se disolvió en metanol (1 ml) y se trituró con éter dietílico tres veces. El sólido aislado de color crema (66 mg, 83 %) se secó al vacío. RMN ^1H (D_2O) δ 1,44 (s a, 4H), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,87 (c, 1H, $J = 12,0$ Hz), 2,09 (d a, 2H, $J = 8,7$ Hz), 2,40 (s a, 1H), 2,60 (d a, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,84 (s a, 2H), 2,95 (d a, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,23 (c, 2H, $J = 18,9$ Hz), 4,32 (m, 1H), 5,71 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,55 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,83 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 8,16-8,21 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,61 (m, 1H). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,02, 20,42, 25,00, 25,30, 27,63, 46,66, 50,83, 51,63, 60,15, 119,89, 124,23, 124,84, 125,92, 126,11, 139,36, 140,58, 142,86, 146,09, 147,42, 148,11, 151,05. EN-EM m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6 \cdot 3,9\text{HBr} \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$: C, 37,35; H, 4,95; N, 11,28; Br, 42,59. Encontrado: C, 37,50; H, 5,10; N, 11,41; Br, 42,30.

Ejemplo 126



COMPUESTO 126: N^1 -(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

Preparación de dimetilamida del ácido 2-[[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil-4-metil-imidazol-1-sulfónico:

A una solución de 4-metilimidazol (1,0 g, 12,18 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 12,18 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0 °C se añadió cloruro de dimetilsulfamóilo (3,4 ml, 24,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se extrajo con agua (25 ml) y NaCl saturado (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 5 %/ CH_2Cl_2 proporcionó una mezcla de producto y material de partida en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional.

A una solución de la amina anterior (505 mg, 2,67 mmol) en THF seco (27 ml) a -78 °C y en una atmósfera de $\text{Ar}_2(\text{g})$ se añadió n-butil-litio (1,18 ml, 2,94 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de 45 minutos, se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (0,25 ml, 3,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (6 ml). El disolvente se retiró a presión reducida. Después, se disolvió en CH_2Cl_2 (25 ml) y agua (10 ml), y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Los lavados orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 2 %/ CH_2Cl_2 proporcionó un aceite impuro de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

A una solución del aldehído anterior (190 mg, 0,88 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (338 mg, 0,97 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (373 mg, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. Después se extrajo con NaHCO_3 saturado (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 2 %/ CH_2Cl_2 proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (307 mg, 67 %). RMN ^1H (CDCl_3)

δ 1,19-1,27 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,10-2,14 (m, 1H), 2,53-2,75 (m, 4H), 2,92 (s, 6H), 3,53 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,17 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,25 (c, 2H, $J = 14,4$ Hz), 6,81 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 2H), 8,31 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz).

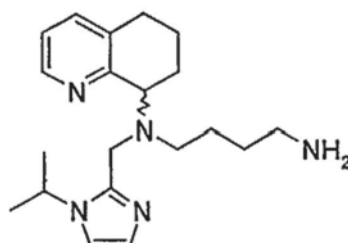
5 Preparación de N^1 -(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

La amina anterior (300 mg, 0,58 mmol) en HCl 2 N (6 ml) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se basificó con NaOH acuoso al 15 %. Después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Los lavados orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2; 1:3:100 $\rightarrow$ 1:10:100; elusión en gradiente) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (72,5 mg, 40 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,24-1,38 (m, 4H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 1H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,42-2,81 (m, 6H), 3,77 (c, 2H, $J = 15,9$ Hz), 3,96 (dd, 1H, $J = 9,2, 6,0$ Hz), 6,63 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,45 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz).

15 Preparación de N^1 -(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (72,5 mg, 0,23 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con ácido bromhídrico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se trituró con éter dietílico tres veces y el precipitado se secó al vacío. El sólido se disolvió de nuevo en metanol (1 ml) y se trituró tres veces más con éter dietílico. El sólido de color amarillo resultante (82 mg, 58 %) se secó al vacío. RMN ^1H (D_2O) δ 1,45-1,61 (m, 4H), 1,78-2,01 (m, 2H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 4H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,89-2,91 (m, 2H), 2,98-3,00 (m, 2H), 4,16 (c, 2H, $J = 18,0$ Hz), 4,39 (dd, 1H, $J = 10,7, 5,4$ Hz), 7,11 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H, $J = 10,7, 6,3$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 9,43, 20,24, 20,45, 25,07, 25,32, 27,61, 39,59, 47,07, 51,25, 60,06, 66,48, 115,91, 125,84, 125,84, 130,37, 139,25, 140,47, 144,17, 147,98, 151,58. EN-EM m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,8\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 37,42; H, 5,95; N, 11,61; Br, 39,72. Encontrado: C, 37,17; H, 5,65; N, 11,37; Br, 40,10.

30 **Ejemplo 127**



35 **COMPUESTO 127:** Preparación de N^1 -(1-isopropil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de 1-isopropil-1H-imidazol (preparado como se describe por Gridnev, A.A.; Mihaltseva, I.M. *Sint. Commun.* 1994, 24, 1547-1555):

Una solución de isopropilamina (4,25 ml, 50 mmol) en H_2O (5 ml) se acidificó a aproximadamente pH 2 con H_3PO_4 concentrado. Se añadieron glioxal (40 % en H_2O , 7,5 ml, 52 mmol) y formaldehído (37 % en H_2O , 4,0 ml, 49 mmol) y el matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y un embudo de goteo. La solución se calentó a 90-95 °C y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) durante 20 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 30 minutos después, una vez enfriada, se hizo básica (pH ~ 10) mediante la adición de NaOH sólido. La solución se extrajo con EtOAc (25 ml x 3) y la solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante destilación al vacío (p.f. 57-70 °C/0,25 mmHg) dio el imidazol en forma de un líquido incoloro (899 mg, 8,16 mmol, 17 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,47 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz), 4,33 (septuplete, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,95 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

50 Preparación de 1-isopropil-1H-imidazol-2-carboxaldehído:

Una solución del imidazol (890 mg, 8,08 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 4,5 ml, 11,3 mmol). La solución de color amarillo brillante se agitó a 0 °C durante 25 minutos, después se añadió DMF (1,5 ml, 19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (hexano/EtOAc, 1:1) dio el aldehído en forma de un sólido de color amarillo pálido (731 mg, 5,29 mmol, 65 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,46 (d, 6H, $J =$

6,6 Hz), 5,46 (septuplete, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Preparación de 2-[4-[(1-isopropil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

- 5 Una solución del aldehído (222 mg, 1,61 mmol), 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (354 mg, 1,01 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (319 mg, 1,51 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y se lavó con NaOH 1 M (10 ml) y salmuera (10 ml). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1) dio la amina terciaria en forma de una
- 10 espuma de color blanco (210 mg, 0,45 mmol, 44 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,27 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,41 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,49-1,72 (m, 3H), 1,78-2,10 (m, 5H), 2,46-2,84 (m, 4H), 3,58 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,85 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 3,92-4,02 (m, 2H), 5,07 (septuplete, 1H, $J = 6,6$ Hz), 6,83 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 2H), 8,41 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz).

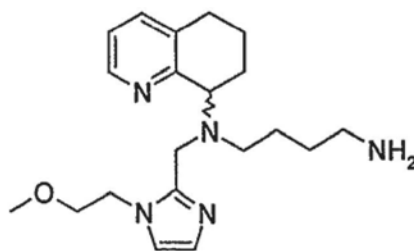
- 15 Preparación de N^1 -(1-isopropil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

- Una solución de la ftalimida (206 mg, 0,44 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,20 ml, 4,1 mmol) en EtOH (4,5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se recogió en NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 3). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 9:1:0,1) dio la amina primaria en forma de un aceite de color amarillo pálido (128 mg, 0,37 mmol, 85 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,26 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,31-1,37 (m, 4H), 1,41 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,54-1,77 (m, 3H), 1,86-2,10 (m, 3H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,62-2,86 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,04 (dd, 1H, $J = 8,1, 5,7$ Hz), 5,07 (septuplete, 1H, $J = 6,6$ Hz), 6,91 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H, $J = 7,7, 4,7$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,46 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz).
- 20
- 25

Preparación del COMPUESTO 127:

- A una solución de la base libre (121 mg, 0,35 mmol) en HOAc glacial (1,0 ml) se añadió HBr saturado en HOAc (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se diluyó con Et_2O (5 ml). La sal formó un aceite y el disolvente se retiró mediante una pipeta. El residuo se disolvió en MeOH anhidro (0,5 ml), se agitó durante aproximadamente cinco minutos, después se diluyó con Et_2O (5 ml). El disolvente se retiró de nuevo mediante una pipeta, el material insoluble se lavó con Et_2O (2 ml x 2) y se secó a presión reducida, dando la sal bromhidrato en forma de un polvo fino de color blanco (136 mg, 0,25 mmol, 71 %). RMN^1H (D_2O) δ 1,45 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,67-1,84 (m, 1H), 1,92-2,16 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,49-2,62 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 5H), 4,08 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,65 (septuplete, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J = 7,7, 5,6$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,48 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz). RMN^{13}C (D_2O) δ 23,0, 24,0, 24,7, 27,4, 30,6, 42,0, 49,0, 52,8, 53,9, 63,4, 121,7, 122,6, 127,1, 140,8, 145,4, 145,9, 147,0, 155,7. EN-EM m/z 342 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 2,0\text{HBr} \cdot 1,2\text{CH}_4\text{O}$: C, 47,00; H, 7,03; N, 12,93; Br 29,50. Encontrado: C, 47,20; H, 6,92; N, 12,91; Br 29,13.
- 30
- 35
- 40

Ejemplo 128



- 45 COMPUESTO 128: Preparación de N^1 -[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-ilmetil]- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de éster etílico del ácido imidazol-1-il-acético:

- 50 A una suspensión a 0 °C de NaH (60 % en aceite mineral, 658 mg, 16,5 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución de imidazol (1,03 g, 15,1 mmol) en THF (400 ml). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después se añadió bromoacetato de etilo (2,2 ml, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas, después se diluyó con H_2O (25 ml). El THF se evaporó a presión reducida y la solución acuosa restante se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1) dio el éster en forma de un líquido de color amarillo (1,52 g, 9,87 mmol, 65 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,24 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,68 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).
- 55

Preparación de 1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol:

Una solución del éster (1,51 g, 9,81 mmol) en THF (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente LiAlH₄ (1,0 M en THF, 5,0 ml, 5,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se interrumpió mediante la adición de H₂O (0,2 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,2 ml) y H₂O (0,6 ml). La mezcla se filtró con succión a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, dando el alcohol en bruto en forma de un aceite de color amarillo (896 mg, 81 %).

A una suspensión a 0 °C de NaH (60 % en aceite mineral, 410 mg, 10,3 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución del alcohol (890 mg, 7,94 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se añadió sulfato de dimetilo (0,95 ml, 10,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más, y después se retiró THF a presión reducida. El residuo se recogió en H₂O (25 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1) dio el éter metílico en forma de un aceite incoloro (347 mg, 2,75 mmol, 35 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,34 (s, 3H), 3,63 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 6,97 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

Preparación de 1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-carboxaldehído:

Una solución del imidazol (342 mg, 2,71 mmol) en THF (3,5 ml) se enfrió a - 78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,4 ml, 3,5 mmol). La solución de color amarillo brillante resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se añadió DMF (0,5 ml, 6,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 2). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 32:1) dio el aldehído en forma de un líquido de color amarillo (1:1 con DMF, 254 mg, 1,12 mmol, 41 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,30 (s, 3H), 3,66 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,58 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Preparación de 2-[4-[[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il]-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

Una solución del aldehído (170 mg, 1,10 mmol), 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (422 mg, 1,21 mmol) y NaBH(OAc)₃ (324 mg, 1,53 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaOH 1 M (10 ml) y salmuera (10 ml). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 49:1:0,25) dio la amina terciaria en forma de una espuma de color blanco (244 mg, 0,50 mmol, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,20-1,35 (m, 2H), 1,47-1,70 (m, 3H), 1,80-2,16 (m, 3H), 2,55 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,60-2,85 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,48-3,67 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,98 (dd, 1H, J = 9,3, 6,0 Hz), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,54-4,66 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,79-7,84 (m, 2H), 8,40 (d, 1H, J = 3,9 Hz).

Preparación de N¹-[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

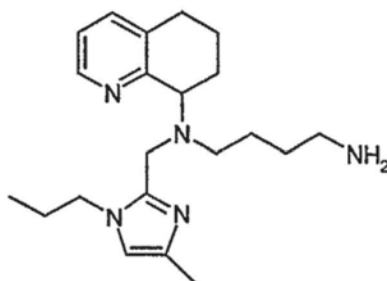
Una solución de la ftalimida (238 mg, 0,49 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,25 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9:1:0,1) dio la amina primaria en forma de un aceite incoloro (130 mg, 0,36 mmol, 74 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,23-1,42 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,84-2,14 (m, 3H), 2,48-2,60 (m, 4H), 2,63-2,86 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 4,03 (dd, 1H, J = 8,4, 6,0 Hz), 4,22-4,31 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 7,5, 4,5 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 4,5, 1,5 Hz).

Preparación del COMPUESTO 128:

A una solución de la base libre (48 mg, 0,13 mmol) en AcOH glacial (1,0 ml) se añadió HBr saturado en AcOH (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se diluyó con Et₂O (5 ml). La sal formó un aceite de color amarillo y el disolvente se retiró mediante una pipeta. El residuo se disolvió en MeOH anhidro (0,5 ml), se agitó durante aproximadamente cinco minutos, después se diluyó con Et₂O (5 ml). El disolvente se retiró de nuevo mediante una pipeta, el material insoluble se lavó con Et₂O (2 ml x 2) y se secó a presión reducida, dando la sal bromhidrato en forma de un polvo fino de color blanquecino (76 mg, 0,12 mmol, 87 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,41-1,60 (m, 4H), 1,74-1,88 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,83 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,35 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,40-4,44 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,8, 6,0 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,2, 20,5, 25,1, 25,4, 27,7, 39,6, 46,8, 47,9, 51,7, 59,0, 60,3,

70,5, 119,3, 123,3, 125,9, 139,4, 140,6, 145,6, 148,1, 151,3. EN-EM m/z 358 (M+H). Anal. Calc. para $C_{20}H_{31}N_5O \cdot 3,1HBr \cdot 1,4H_2O \cdot 0,2C_4H_{10}O$: C, 38,34; H, 6,02; N, 10,75; Br 38,02. Encontrado: C, 38,59; H, 5,93; N, 10,77; Br 37,63.

5 Ejemplo 129



COMPUESTO 129: N^1 -(4-metil-1-propil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4- diamina (sal bromhidrato)

Preparación de 1-alil-4-metil-1H-imidazol:

Se agitaron 4-metilimidazol (2,0 g, 24,36 mmol), bromuro de alilo (2,2 ml, 24,36 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,0 ml, 29,24 mmol) en DMF (50 ml) a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió, se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (30 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando CH_3OH al 2 %/ CH_2Cl_2 proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (1,13 g, 40 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) (en forma de una mezcla de regioisómeros) δ 2,17 y 2,22 (s, total 3H), 4,44-4,48 (m, total 2H), 5,19-5,24 (m, total 2H), 5,89-6,00 (m, total 1H), 6,61 y 6,79 (s, total 1H), 7,35 y 7,39 (s, total 1H).

Preparación de 1-alil-4-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

A una solución del imidazol anterior (1,23 g, 10,07 mmol) en THF (40 ml) a - 78 °C y en una atmósfera de $Ar(g)$, se añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos). Después de 45 minutos, se añadió gota a gota DMF, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y agua (10 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó dos veces con CH_2Cl_2 (25 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 2 %/ CH_2Cl_2 proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (575 mg, 38 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) (en forma de una mezcla de regioisómeros) δ 2,26 y 2,30 (s, total 3H), 4,96-5,25 (m, total 4H), 5,91-5,97 (m, total 1H), 6,74 y 6,92 (m, total 1H), 9,70 y 9,73 (s, total 1H).

Preparación de 2-[4-[(1-alil-4-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]- butil]-isoindol-1,3-diona:

A una solución del aldehído anterior (268 mg, 1,773 mmol) y 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (743 mg, 2,13 mmol) en CH_2Cl_2 (17 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (752 mg, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, se extrajo con $NaHCO_3$ saturado (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_3OH al 10 %/acetato de etilo, proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido (263 mg, 31 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) (en forma de una mezcla de regioisómeros) δ 1,52-1,60 (m, total 4H), 1,89-2,11 (m, total 8H), 2,56-2,66 (m, total 4H), 2,55 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,76 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,99 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,84-4,90 (m, total 1H) 4,93 y 4,96 (s, total 1H), 5,03-5,06 (m, total 2H), 5,83-5,87 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 2H), 8,39 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz).

Preparación de N^1 -(4-metil-1H-propil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4- diamina:

A una solución de la amina anterior (263 mg, 0,54 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,13 ml, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm; usando $NH_4OH/CH_3OH/CH_2Cl_2$; 1:4:100 $\rightarrow$ 1:6:100) proporcionó un aceite de color amarillo, que la RMN ^1H indicó como una mezcla del producto de alilo y el producto de *n*-propilo.

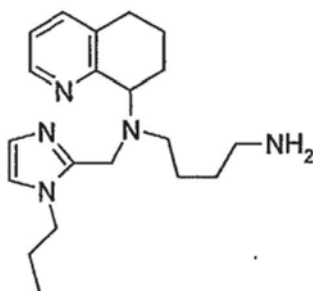
La amina anterior (150 mg, 0,31 mmol) en metanol (15 ml) se hidrogenó a 0,28 MPa (40 psi) en presencia de

paladio/carbono (15 mg) durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial (placa de 1 mm; usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:4:100 $\rightarrow$ 1:7:100) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (67 mg, 61 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,83 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,59-1,69 (m, 3H), 1,97-2,02 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,53-2,70 (m, 8H), 3,72 (d, 2H), 3,87-3,92 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,50 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz).

Preparación de N^4 -(4-metil-1-propil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (67 mg, 0,19 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió ácido acético saturado con bromhidrato (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se trituró con éter dietílico tres veces y el precipitado se secó al vacío. El sólido se disolvió de nuevo en metanol anhidro (0,5 ml) y se trituró con éter dietílico tres veces para proporcionar un sólido de color amarillo (40 mg, 32 %). RMN ^1H (D_2O) δ 0,89 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,51 (s a, 4H), 1,80 (c, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,31-2,35 (m, 4H), 2,49 (m a, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,88-2,90 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 2H), 4,06 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 4,27 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,38-4,43 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,87 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 8,35 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 9,40, 10,39, 20,24, 20,42, 23,27, 25,08, 25,42, 27,66, 39,55, 46,43, 49,39, 51,59, 60,27, 119,71, 125,90, 129,96, 139,27, 140,56, 143,47, 148,08, 151,38. EN-EM m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O} \cdot 0,3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40,61; H, 6,60; N, 10,67; Br, 36,51. Encontrado: C, 4,35; H, 6,35; N, 10,43; Br, 36,39.

Ejemplo 130



COMPUESTO 130: Preparación de N^1 -(1-propil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^4 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

A una solución de 2-imidazolcarboxaldehído (0,81 g, 8,4 mmol) y diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,6 mmol) en DMF anhidra (28 ml) se añadió bromuro de alilo (0,88 ml, 10,1 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y bicarbonato sódico (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (1:99 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Esto proporcionó 2-(N -alilimidazol)-carboxaldehído (0,62 g, 54 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,02 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 5,10 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 5,25 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,96 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B, Se agitaron 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (0,80 g, 2,3 mmol), 2-(N -alilimidazol)-carboxaldehído (0,62 g, 4,5 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,16 g, 5,5 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (22 ml) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna (1:4 de acetato de etilo:hexano), 2-{4-[(1-alil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona en forma de un aceite de color amarillo (0,45 g, 40 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,26 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,75-2,00 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 2H), 3,55 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,83 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,84 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,92 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 5,07 (d a, 2H, $J = 7,5$ Hz), 5,93 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,40 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz).

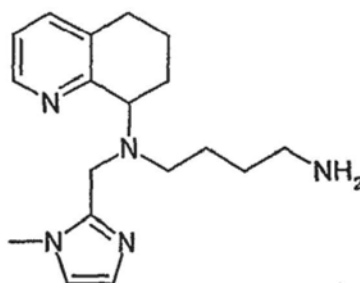
Una solución del compuesto anterior (0,45 g, 0,96 mmol) en etanol anhidro (10 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (0,50 ml, 9,6 mmol) y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de color blanco se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (10:1:84 de metanol:hidróxido de amonio:diclorometano) para dar una mezcla de productos de N -propilo y N -alilimidazol. (0,19 g, 58 %).

El material anterior (0,19 g) se disolvió en metanol anhidro (5,6 ml) y el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (40 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,21 MPa (30 psi) durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el material en bruto se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera (4 x 15 ml) para

retirar DMF. Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (5:1:94 de metanol:hidróxido de amonio:diclorometano). Esto proporcionó *N*-(1-propil-1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (67 mg, 35 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,84 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,40 (a, 4H), 1,67 (m, 3H), 1,80-2,05 (m, 3H), 2,50-2,85 (m, 6H), 3,31 (a, 2H, NH), 3,78 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 6,81 (s, 1H); 6,89 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 8,51 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz).

Usando el procedimiento general D: El material anterior (67 mg, 0,19 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 130** (108 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 0,90 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,50 (a, 4H), 1,81 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m a, 1H), 2,36 (m a, 1H), 2,48 (m a, 1H), 2,75 (m a, 1H), 2,89 (a, 2H), 3,00 (a, 2H), 4,10-4,18 (m, 3H), 4,34 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,40 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,86 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 10,43, 20,30, 20,42, 23,28, 25,08, 25,42, 27,68, 39,56, 46,60, 49,72, 51,63, 60,36, 119,11, 123,29, 125,93, 139,35, 140,59, 144,68, 148,12, 151,28. EN-EM m/z 342 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\cdot 3,5\text{HBr}\cdot 1,9\text{H}_2\text{O}\cdot 0,3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 37,38; H, 6,11; N, 10,28; Br, 41,06. Encontrado: C, 37,43; H, 5,86; N, 10,28; Br, 40,90.

Ejemplo 131



COMPUESTO 131: *N*¹-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)butano-1,4-diamina (sal bromhidrato).

Preparación de 2-[4-[(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil]-isoindol-1,3-diona:

A una solución de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilaminol)-butil]-isoindol-1,3-diona (190 mg, 0,544 mmol) y 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído (54 mg, 0,49 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (209 mg, 0,99 mmol). Después, se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml) y se extrajo con NaHCO_3 saturado (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:100 $\rightarrow$ 1:3:100, elusión en gradiente) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (160 mg, 73 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,24-1,31 (m, 2H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,84-2,07 (m, 3H), 2,53-2,76 (m, 5H), 3,54 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,77 (2, 3H), 3,74 (d, 2H, $J = 15,9$ Hz), 3,97 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,73 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,40 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz).

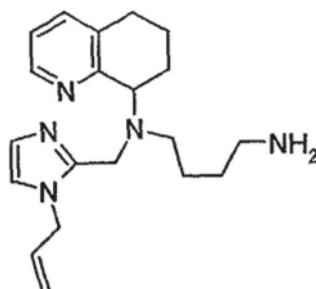
Preparación de *N*¹-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina:

A una solución de la amina anterior (152 mg, 0,34 mmol) en etanol (8 ml) se añadió hidrato de hidrazina (83 μl , 1,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:3:100 $\rightarrow$ 1:6:100, elusión en gradiente) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (48 mg, 47 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,33-1,35 (s a, 2H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 3H), 2,52-2,77 (m, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,00 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,76 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H, $J = 7,7, 4,8$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,44 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz).

Preparación de *N*¹-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato):

A una solución de la amina anterior (48 mg, 0,015 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió ácido acético saturado con ácido bromhídrico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, este se trituró con éter dietílico tres veces para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en metanol (1 ml) y se trituró con éter dietílico tres veces para proporcionar el **COMPUESTO 131** en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 79 %). RMN ^1H (D_2O) δ 1,52-1,55 (m, 4H), 1,75-1,89 (m, 1H), 2,01 (c, 1H, $J = 13,2$ Hz), 2,15-2,21 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,89-2,91 (m, 2H), 3,00-3,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,22 (ABc, 2H, $J = 53,9, 16,8$ Hz), 4,42 (dd, 1H, $J = 9,0, 5,4$ Hz), 7,42 (ABc, 2H, $J = 12,9, 2,1$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 8,1, 6,0$ Hz), 8,35 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,29, 20,43, 25,08, 25,36, 27,67, 34,73, 39,56, 46,37, 51,71, 60,28, 118,73, 124,50, 125,90, 139,35, 140,60, 144,98, 148,10, 151,33. EN-EM m/z 314 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. Anal. Calc. para

$C_{18}H_{27}N_5 \cdot 3,0HBr \cdot 2,1H_2O$: C, 36,40; H, 5,80; N, 11,79; Br, 40,35. Encontrado: C, 36,28; H, 5,78; N, 11,48; Br, 40,66.
Ejemplo 132



COMPUESTO 132: Preparación de N^1 -(1-allyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)- N' -(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

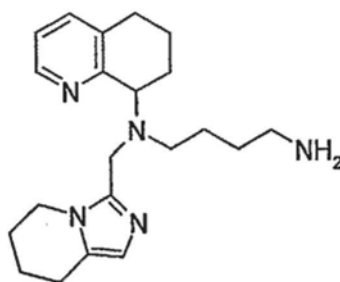
A una solución de 2-imidazolcarboxaldehído (0,81 g, 8,4 mmol) y diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,6 mmol) en DMF anhidra (28 ml) se añadió bromuro de alilo (0,88 ml, 10,1 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y bicarbonato sódico (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (1:99 de MeOH/ CH_2Cl_2). Esto proporcionó 2-(N -alilimidazol)-carboxaldehído (0,62 g, 54 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 5,02 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,10 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,96 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Usando el Procedimiento general B, Se agitaron 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (0,80 g, 2,3 mmol), 2-(N -alilimidazol)-carboxaldehído (0,62 g, 4,5 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,16 g, 5,5 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (22 ml) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna (1:4 de acetato de etilo:hexano), 2-{4-[(1-allyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)- amino]-butil}-isoindol-1,3-diona en forma de un aceite de color amarillo (0,45 g, 40 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,26 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,75-2,00 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 2H), 3,55 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,84 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 5,07 (d a, 2H, J = 7,5 Hz), 5,93 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,40 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

Una solución del compuesto anterior (0,40 g, 0,85 mmol) en etanol anhidro (8,4 ml) se trató con n -butilamina (0,85 ml, 8,5 mmol) y se agitó durante 16 h a 80 °C. Después, la solución se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (2:1:97 de metanol:hidróxido de amonio:diclorometano) para dar N -(1-allyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)- N' -(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-butano-1,4-diamina. (0,19 g, 66 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,35 (a, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 3H), 2,55 (a, 4H), 2,62-2,80 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,75 (dd, 1H, J = 4,5, 18,0 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 5,05 (dd, 1H, J = 4,5, 18,0 Hz), 5,09 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 5,88 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

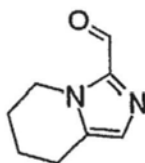
Usando el procedimiento general D: El material anterior (180 mg, 0,53 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 132** (312 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,53 (a, 5H), 1,81 (m a, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,18 (m a, 1H), 2,34 (m a, 1H), 2,48 (m a, 1H), 2,74 (m a, 1H), 2,89 (a, 2H), 3,00 (a, 2H), 4,14 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,38 (m, 1H), 4,85 (d a, 2H, J = 5,1 Hz), 5,18 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 5,40 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,02 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,87 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,23, 20,39, 25,08, 25,39, 27,66, 39,57, 46,51, 50,32, 51,57, 60,32, 119,20, 119,92, 123,65, 125,95, 131,00, 139,35, 140,60, 145,01, 148,14, 151,27. EN-EM m/z 340 ($M+H$). Anal. Calc. para $C_{20}H_{29}N \cdot 3,0HBr \cdot 1,6H_2O$: C, 39,31; H, 5,81; N, 11,46; Br, 39,23. Encontrado: C, 39,54; H, 5,80; N, 11,07; Br, 39,13.

Ejemplo 133



COMPUESTO 133: Preparación de N^1 -(5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

5 Preparación de 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído:



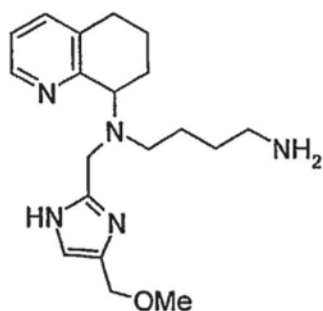
10 A una solución de 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridina (preparada como se describe por Lattrell, R. et al. The J. of Antibiotics 1988, 41, 1395-1408) en THF (7 ml) a -78 °C se añadió una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,70 ml, 1,75 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió DMF (1,0 ml) a la mezcla a -78 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de interrumpirla con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y salmuera y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El aceite de color pardo resultante (191 mg) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96:4) para proporcionar el aldehído deseado (105 mg, 40%) en forma de un aceite de color naranja. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,83-1,89 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,39 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 7,05 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

20 Siguiendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoidol-1,3-diona (174 mg, 0,50 mmol) y 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (82 mg, 0,48 mmol) en CH_2Cl_2 seco (7 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (152 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. La espuma de color amarillo resultante (271 mg) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0 después 92:8:0 después 94:4:2) para proporcionar la amina deseada (153 mg, 66 %) en forma de una espuma de color blanco.

25 A una solución de la ftalimida anterior (153 mg, 0,32 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió hidrazina anhidra (0,055 ml, 1,73 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido de color blanco resultante se filtró a través de un papel de filtro, lavando concienzudamente con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1 después 20:1:1 después 10:1:1) para dar la amina libre deseada (72 mg, 64%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 Usando el Procedimiento general D: La conversión del material anterior (72 mg, 0,20 mmol) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 133** (106 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (D_2O) δ 1,48-1,60 (m, 4H), 1,75-1,87 (m, 3H), 1,96-2,07 (m, 3H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 3H), 2,89-2,95 (m, 2H), 2,99-3,02 (m, 2H), 4,06-4,13 (m, 3H), 4,24 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,42 (dd, 1H, $J = 10,5, 5,4$ Hz), 7,14 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H, $J = 7,8, 6$ Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 18,77, 20,19, 20,42, 21,77, 25,10, 25,39, 27,68, 39,59, 44,44, 46,04, 51,84, 60,13, 114,38, 125,85, 132,38, 139,32, 140,57, 142,58, 148,04, 151,44. EN-EM m/z 354 (M^+). Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3,3\text{HBr} \cdot 0,9\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40,73; H, 6,07; N, 10,51; Br, 39,57. Encontrado: C, 40,48; H, 5,71; N, 10,34; Br, 39,83.

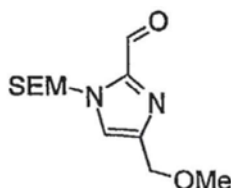
40 **Ejemplo 134**



COMPUESTO 134: Preparación de *N*⁴-(4-Metoximetil-1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (sal bromhidrato)

5

Preparación de 4(y 3)-metoximetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído:



A una solución de clorhidrato de 4-(hidroximetil)imidazol (578 mg, 4,30 mmol) en DMF (3,5 ml) se añadió DIPEA (1,9 ml, 10,9 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,83 ml, 4,69 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche.

5 La reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y salmuera (40 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 40 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite de color amarillo resultante (1,04 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0 después 94:4:2 después 88:10:2) para proporcionar el imidazol protegido con SEM deseado (416 mg, 42 %) en forma de una mezcla de regioisómeros.

10 A una solución del alcohol anterior (416 mg, 1,82 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH y la mezcla se agitó durante 30 min. A la suspensión resultante se añadió Mel y la reacción se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 2,5 h antes de diluir con H_2O (20 ml) y EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el éter metílico deseado (430 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

15 A una solución del imidazol anterior (430 mg, 1,78 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,71 ml, 1,78 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió DMF (1,0 ml) a la mezcla a -78 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de interrumpirla con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y salmuera (20 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 2:1) para proporcionar una mezcla de los dos aldehídos regioisoméricos deseados (194 mg, 40%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,83-1,89 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,39 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 7,05 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

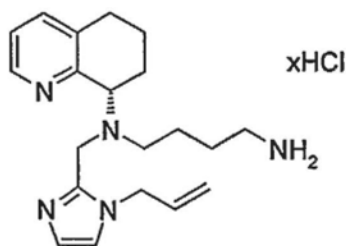
25 Siguiendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de 2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-butil]-isoindol-1,3-diona (269 mg, 0,77 mmol) y 4(y 3)-metoximetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol- 2-carbaldehído (194 mg, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 seco (8 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (236 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El aceite en bruto de color pardo resultante (459 mg) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96:4) para proporcionar la amina deseada (329 mg, 76%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Una solución del imidazol protegido con SEM (329 mg, 0,55 mmol) en HCl 4 N (8 ml) se agitó a 60 °C durante 4,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con K_2CO_3 sólido (8,1 g). La suspensión se diluyó con H_2O (15 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96:4 después 92:8) para proporcionar el producto deseado (248 mg, 96 %) en forma de un aceite transparente.

40 A una solución de la ftalimida anterior (248 mg, 0,52 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió hidrazina anhidra (0,10 ml, 3,15 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido de color blanco resultante se filtró a través de un papel de filtro, lavando concienzudamente con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1 después 25:1:1 después 10:1:1) para dar la amina libre deseada (83 mg, 46 %) en forma de un aceite transparente.

45 Usando el Procedimiento general D: La conversión del material anterior (83 mg, 0,18 mmol) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 134** (137 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,44-1,55 (m, 4H), 1,79-2,01 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,98-3,01 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,16 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 4,29 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 4,42 (dd, 1H, $J = 10,5, 5,4$ Hz), 4,58 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, $J = 7,8, 6$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,33, 20,46, 25,08, 25,37, 27,63, 39,59, 47,43, 51,36, 58,23, 60,30, 63,39, 118,68, 125,90, 129,93, 139,28, 140,51, 146,34, 148,04, 151,45. EN-EM m/z 344 ($M+H$). Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 3,2\text{HBr} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 38,38; H, 5,88; N, 10,86; Br, 39,66. Encontrado: C, 38,42; H, 5,75; N, 10,92; Br, 39,56.

Ejemplo 135



5 **COMPUESTO 135:** Preparación de *N'*-(1-Alil-1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (sal clorhidrato)

Preparación de 1-Alil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

- 10 Una solución de 2-imidazol carboxaldehído (15,0 g, 156 mmol), bromuro de alilo (22,6 g, 187 mmol) y diisopropiletilamina (40,7 ml, 234 mmol) se agitó en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) durante 23 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (370 ml). La solución se lavó una vez con una solución saturada de carbonato sódico (185 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 280 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (99:1 de CH₂Cl₂/metanol) para proporcionar el compuesto deseado (12,8 g, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5,04 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz), 5,11 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz), 5,25 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 5,90-6,05 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 9,81 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) 49,77, 118,61, 126,00, 131,74, 132,39, 143,17, 182,05.

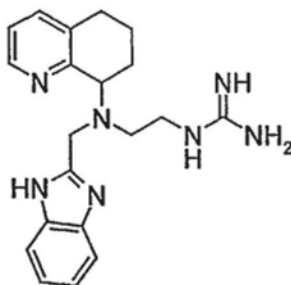
Preparación de *N'*-(1-Alil-1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (**COMPUESTO 135**)

- 25 Usando el Procedimiento general B: La reacción de *N'*-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (29,86 g, 85 mmol) y 1-alil-1H-imidazol-2-carbaldehído (12,8 g, 94 mmol) con NaBH(OAc)₃ (18,0 g, 85 mmol) en CH₂Cl₂ (470 ml) durante 39 horas, seguido de purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida (4:1 de AcOEt/hexano) proporcionó 21 g de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 3,55 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 1,20-2,80 (serie de m, 12H), 3,84 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,87 (dd, 1H, *J* = 1,0 y 17,0 Hz), 4,70-5,15 (m, 2H), 5,08 (dd, 1H, *J* = 1,0 y 10,0 Hz), 5,80-6,00 (m, 1H), 6,76 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 6,82 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 7,00 (dd, 1H, *J* = 4,5 y 7,5 Hz), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 2H), 8,41 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz).

- 35 La 2-{4-[(S)-(1-alil-1H-imidazol-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-isoindol-1,3-diona (21 g, 45 mmol) se disolvió en etanol (450 ml) y se trató con *n*-butilamina (44,6 ml, 450 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante 21 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (97:2:1 de CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH y se elevó lentamente la cantidad de metanol de 2 % a 10 %). Las fracciones más limpias (7,37 g, 77 %) se llevaron a través del procedimiento de precipitado salino.

- 40 Siguiendo el procedimiento general D, la conversión del material en su sal clorhidrato y reprecipitación en metanol/éter dietílico dio el **COMPUESTO 135** (7,97 g, 82 %) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ ppm) 1,45-1,60 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 4,10 (d, 1H, *J* = 17,0 Hz), 4,28 (d, 1H, 17,0 Hz), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,80-4,85 (m, 2H), 5,14 (d, 1H, *J* = 17,0 Hz), 5,36 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 5,90-6,10 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, *J* = 5,5 y 8,0 Hz), 8,28 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,57 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O, δ ppm) 20,20, 20,40, 25,06, 25,37, 27,66, 39,58, 46,50, 50,30, 51,56, 60,29, 119,17, 119,91, 123,62, 125,93, 131,02, 139,34, 140,55, 145,01, 148,11, 151,23. EN-EM *m/z* 340 (M+H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₉N₅ • 3,2HCl • 3H₂O • 0,3C₄H₁₀O: C, 47,82; H, 7,80; N, 13,15; Cl, 21,31. Encontrado: C, 47,98; H, 7,60; N, 13,11; Cl, 21,17.

Ejemplo 136

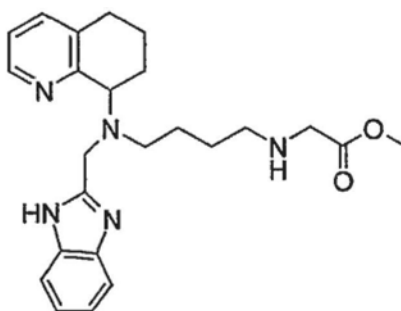


5 **COMPUESTO 136:** Preparación de N^1 -[2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-etil]guanidina (sal bromhidrato).

Usando el Procedimiento general B: La reacción de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-amino-acetaldehído (0,204 g, 1,28 mmol) y (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (0,284 g, 1,02 mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,430 g, 2,03 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) proporcionó 0,71 g de una espuma de color amarillo. La espuma se disolvió en THF (10 ml) y se trató con ácido clorhídrico 6 N (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se neutralizó con K_2CO_3 sólido (5 g), se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 0,205 g (64 %) de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina en forma de un sólido de color amarillo. A una solución de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina (0,205 g, 0,64 mmol) en THF seco (6 ml) se añadió *N,N'*-bis-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida (Tetrahedron Lett. 1993, 34, 3389). (0,201 g, 0,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) y proporcionó 0,267 g (74 %) de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino-*N,N'*-bis-(*tert*-butoxicarbonil)- N'' -[2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-etil]-guanidina en forma de una espuma de color blanco.

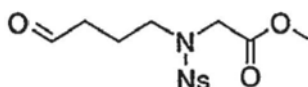
Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma de color blanco (257 mg) en la sal bromhidrato con retirada simultánea de los grupos protectores BOC, seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 136** (253 mg, 86%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 1,77-1,87 (m, 1H), 1,97-2,18 (m, 2H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 3H), 3,19-3,33 (m, 2H), 4,39 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,51-4,57 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,77-7,88 (m, 3H), 8,34 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,33, 20,57, 27,71, 39,96, 48,11, 50,17, 60,70, 114,33, 126,03, 126,99, 131,28, 139,68, 140,87, 148,18, 150,46, 150,84; EN-EM m/z 364 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 38,55; H, 5,13; N, 15,13; Br, 36,99. Encontrado: C, 38,54; H, 5,07; N, 15,05; Br, 36,95.

Ejemplo 137



40 **COMPUESTO 137:** Preparación de éster metílico del ácido 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butilamino]-acético (sal bromhidrato)

Preparación de éster metílico del ácido [(2-nitro-bencenosulfonil)-(4-oxo-butil)-amino]-acético:



A una solución de 4-amino-1-butanol (555 mg, 6,23 mmol) en THF/NaHCO₃ acuoso saturado (2:1, 15 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (1,4492 g, 6,54 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El sólido de color amarillo resultante (1,74 g) se lavó con Et₂O (3 x 15 ml) y se secó al vacío para proporcionar el alcohol protegido con nosilo (1,34 g, 78%) en forma de un sólido de color blanco.

A una suspensión del alcohol anterior (1,34 g, 4,89 mmol) y K₂CO₃ (1,346 g, 9,74 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió bromoacetato de metilo (0,55 ml, 5,81 mmol) y la reacción se agitó durante una noche, después a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con H₂O (40 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar la amina alquilada (1,59 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

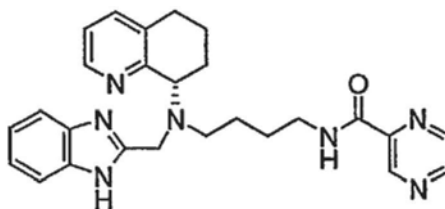
Una solución del alcohol anterior (881 mg, 2,55 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con tamices moleculares (837 mg), óxido de *N*-metilmorfolina (673 mg, 5,75 mmol), y TPAP (64 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas y después se filtró a través de sílice, lavando con 1:1 de EtOAc/hexanos. Después, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (414 mg, 47%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,86 (c, 2H, J = 6 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,43 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,65 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 8,02-8,05 (m, 1H), 9,75 (s, 1H).

Siguiendo el Procedimiento general B: A una solución agitada de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (155 mg, 0,56 mmol) y éster metílico del ácido [(2-nitro-benzenosulfonil)-(4-oxo-butyl)-amino]-acético (189 mg, 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (159 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El aceite en bruto de color pardo resultante (0,81 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 95:4:1) para proporcionar la amina deseada (166 mg, 48%) en forma de una espuma de color amarillo.

A una solución agitada de la amina protegida con nosilo anterior (125 mg, 0,21 mmol) en CH₃CN anhidro (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió tiofenol (0,12 ml, 1,17 mmol) seguido de K₂CO₃ en polvo (177 mg, 1,28 mmol). La solución resultante de color amarillo brillante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (30 ml) al residuo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 94:4:2), seguido de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1 después 50:1:1 después 25:1:1) proporcionó la base libre (33 mg, 37 %) en forma de un aceite transparente.

Usando el Procedimiento general D: La conversión del material anterior (33 mg, 0,078 mmol) en la sal bromhidrato dio el **COMPUESTO 137** (43 mg, 78%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,54-1,59 (m, 4H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,99-3,02 (m a, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,40 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,49-4,57 (m, 1H), 4,54 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,80 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 7,8, 6 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,44, 23,66, 25,38, 27,65, 47,57, 47,62, 48,26, 51,64, 53,85, 60,67, 114,27, 125,94, 126,93, 131,00, 139,35, 140,61, 148,11, 151,24, 151,77, 168,15. EN-EM 422 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₁N₅O₂·3,0HBr·2,2H₂O: C, 40,95; H, 5,50; N, 9,95; Br, 34,05. Encontrado: C, 40,91; H, 5,57; N, 9,67; Br, 34,32.

Ejemplo 138

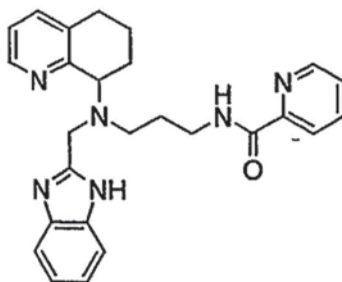


COMPUESTO 138: Preparación de {4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-amida del ácido pirazin-2-carboxílico

A una solución de *N'*-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(S)-5,6,7,8-tetrahidro - quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (211 mg, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió ácido 2-pirazincarboxílico (74,8 mg, 0,60 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol), HOBT (97,7 mg, 0,72 mmol) y EDC (139 mg, 0,72 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y salmuera (25 ml) y las fases se mezclaron y se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación de la espuma en bruto de color blanco por

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:3:1) dio el compuesto del título (166 mg, 60 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42-1,80 (m, 7H), 1,86-2,09 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,58-2,90 (m, 4H), 3,23-3,37 (m, 2H), 4,13 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,04 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,02-4,11 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 3H), 7,42 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,60-7,76 (m, 2H), 8,43 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,71 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 9,34 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,76, 24,03, 26,20, 27,35, 29,56, 39,38, 49,92, 50,39, 62,15, 111,37, 119,11, 121,91, 122,59, 134,98, 137,73, 142,83, 144,64, 144,83, 147,01, 147,47, 156,91, 157,84, 163,25; EN-EM m/z 456 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,96; H, 6,53; N, 21,02. Encontrado: C, 66,94; H, 6,54; N, 21,05.

10 Ejemplo 139



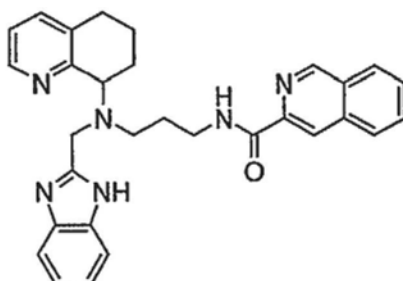
15 **COMPUESTO 139:** Preparación de {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico (bromhidrato)

A una solución agitada de ácido picolínico (36,7 mg, 0,30 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,6 mmol), HOBT (48,3 mg, 0,36 mmol),

20 EDC (68,6 mg, 0,36 mmol) y *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina (100 mg, 0,30 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), salmuera (15 ml) y H_2O (5 ml) y las dos capas se mezclaron vigorosamente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 x 15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación de la espuma de color beige por cromatografía radial sobre una placa de gel de sílice de 1 mm de calidad de TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1) dio la base libre del compuesto del título (63,0 mg, 48 %) en forma de una espuma de color blanco.

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma de color blanco anterior (63,0 mg, 0,14 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 139** (81,3 mg, 79 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ^1H (D_2O) δ 1,72-1,92 (m, 3H), 1,93-2,10 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 3,24-3,50 (m, 2H), 4,29 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 4,44 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,55 (dd, 1H, $J = 10,4, 5,7$ Hz), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,80 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,89 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,24-8,34 (m, 2H), 8,62 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,43, 27,63, 37,76, 48,05, 48,93, 59,91, 114,12, 123,82, 125,87, 126,99, 129,16, 130,71, 139,39, 140,66, 144,19, 144,86, 145,77, 148,03, 151,25, 163,22; EN-EM m/z 441 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O} \cdot 2,9 \text{ HBr} \cdot 2,7 \text{ H}_2\text{O}$: C, 43,14; H, 5,05; N, 11,61; Br, 32,01. Encontrado: C, 43,26; H, 5,07; N, 11,24; Br, 32,37.

Ejemplo 140



40

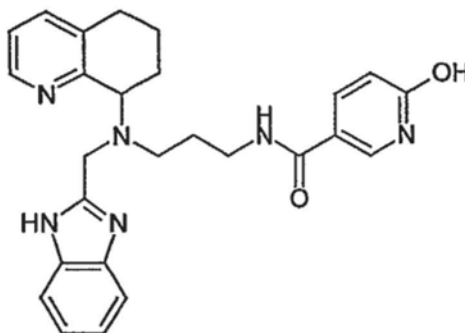
COMPUESTO 140: Preparación de {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (bromhidrato)

45 A una solución agitada de ácido 1-isoquinolincarboxílico (51,6 mg, 0,30 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,6 mmol), HOBT (48,3 mg, 0,36 mmol), EDC (68,6 mg, 0,36 mmol) y *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina (100 mg, 0,30 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml),

salmuera (15 ml) y H₂O (5 ml) y las dos capas se mezclaron vigorosamente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía radial en una placa de gel de sílice de 1 mm de calidad de TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 50:1:1) dio la base libre del compuesto del título (79,2 mg, 54 %) en forma de una espuma de color blanco. -

Usando el Procedimiento general D: La conversión de la espuma de color blanco anterior (79,2 mg, 0,16 mmol) en la sal bromhidrato seguido de re-precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 140** (106 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (D₂O) δ 1,76-1,97 (m, 3H), 1,95-2,12 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,88-3,04 (m, 3H), 3,39-3,54 (m, 2H), 4,33 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 10,8, 5,7 Hz), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,73-7,83 (m, 2H), 8,02 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 5,4 Hz); RMN ¹³C (D₂O) δ 20,40, 27,66, 38,12, 48,23, 49,24, 60,06, 114,00, 124,73, 125,86, 126,61, 126,74, 126,83, 128,43, 130,67, 131,35, 134,81, 135,30, 139,26, 139,41, 140,61, 148,07, 149,02, 151,26, 164,46; EN-EM 491 (M+H). Anal. Calc. para C₃₀H₃₀N₆O • 2,9 HBr • 2,3 H₂O: C, 47,00; H, 4,93; N, 10,96; Br, 30,22. Encontrado: C, 47,21; H, 5,01; N, 10,65; Br, 30,06.

Ejemplo 141



COMPUESTO 141: N-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-6-hidroxi-nicotinamida (sal bromhidrato)

Preparación de éster etílico del ácido (4-oxo-propil)-carbámico:

A una solución de cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂ (2,0 M, 12,3 ml, 24,63 mmol) a 78 °C se añadió gota a gota DMSO. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Después, se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4-hidroxi-propil)-carbámico (3,32 g, 18,95 mmol) en CH₂Cl₂ (58 ml), seguido de trietilamina (13,2 ml, 94,75 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla se diluyó con salmuera (50 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y NaHCO₃ saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color naranja (2,76 g, 84 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (s, 9H), 2,710 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,42 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 4,90 (s a, 1H), 9,80 (s, 1H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-{(3-*terc*-butoxicarbonilamino-propil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino}-metil]-benzimidazol-1-carboxílico:

A una solución del aldehído anterior (1,70 g, 9,82 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-bencimidazol-1-carboxílico (3,38 g, 8,92 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,78 g, 17,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después, se extrajo con NaHCO₃ saturado (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂ proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo (4,23 g, 91 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H), 1,60 (s, 9H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 3H), 2,21-2,25 (m, 1H), 2,66-2,89 (m, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 4,17-4,43 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 1h), 7,82-7,84 (m, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

Preparación de N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N⁴-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-propano-13-diamina:

La amina anterior (4,23 g, 8,11 mmol) en HCl 3 N/THF (2:1) (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se basificó a pH = 9 usando carbonato potásico y se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo (2,88 g, 100 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,62-1,79 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,42-2,68 (m, 3H), 2,76-2,84 (m, 4H), 3,35 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,13-7,16

(m, 2H), 7,39 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,60-7,61 (m a, 2H), 8,59 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz).

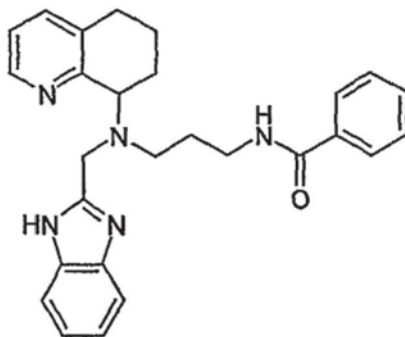
Preparación de N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il]-amino]-propil]-6-hidroxinicotinamida:

- 5 A una solución de la amina anterior (173 mg, 0,52 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (104 mg, 0,77 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (148 mg, 0,77 mmol), y ácido 6-hidroxinicotínico (86 mg, 0,62 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:2:100 $\rightarrow$ 1:10:100) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo (63 mg, 27 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,61-1,88 (m, 4H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,20-2,24 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 3H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,13 (dd, 1H, $J = 9,0$, 6,0 Hz), 6,37 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,52 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, $J = 9,6$, 2,4 Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,48 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz).

Preparación de N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-6-hidroxinicotinamida (sal bromhidrato):

- 20 A una solución de la amina anterior (63 mg, 0,14 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió ácido acético saturado con bromhidrato (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se trituroó con éter dietílico cuatro veces para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg), que se secó al vacío. RMN ^1H (D_2O) δ 1,81-2,01 (m, 4H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,00 (s a, 2H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,53 (c, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,25 (ABc, 2H, $J = 43,8$, 15,3 Hz), 4,57-4,79 (m, 1H), 6,36 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,85 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,33, 20,45, 36,87, 47,77, 48,22, 59,04, 114,10, 119,38, 125,90, 126,99, 130,69, 137,16, 139,46, 139,85, 140,66, 148,01, 150,87, 151,39. EN-EM m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2/3,0\text{HBr} \cdot 3,4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 41,52; H, 5,17; N, 10,84; Br, 30,92. Encontrado: C, 41,70; H, 4,90; N, 10,71; Br, 30,63.

Ejemplo 142



- 35 **COMPUESTO 142:** N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-benzamida (sal bromhidrato)

Preparación de N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-benzamida:

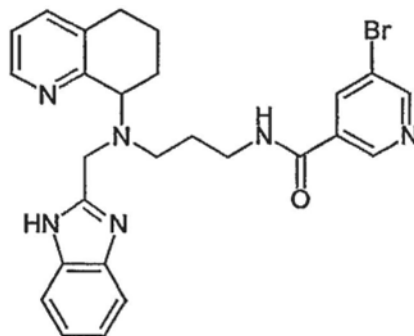
- 40 A una solución de N^1 -(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina (166 mg, 0,50 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,74 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (142 mg, 0,74 mmol), y ácido benzoico (73 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:100 $\rightarrow$ 1:3:100) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo (80 mg, 37 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,68-1,74 (m, 4H), 2,02-2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,81 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 4,01-4,05 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,32 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,59 (dd, 2H, $J = 8,0$, 1,5 Hz), 7,65 (s a, 1H), 8,43 (dd, 1H, $J = 3,9$, 1,2 Hz).

Preparación de N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-benzamida (sal bromhidrato):

- 55 A una solución de la amina (80 mg, 0,18 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió ácido acético saturado con

bromhidrato (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se trituró con éter dietílico cuatro veces para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (99 mg), que se secó al vacío. RMN ¹H (D₂O) δ 1,73-1,86 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,13-2,17 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,95-2,97 (m a, 2H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,53 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 4,28-4,54 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,63-7,72 (m, 3H), 8,24 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,36, 20,49, 27,63, 28,08, 37,37, 48,27, 49,01, 60,18, 114,12, 125,86, 126,98, 129,20, 130,75, 132,67, 132,99, 139,30, 140,59, 147,99, 151,17, 172,84. EN-EM *m/z* 440 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₇H₂₉N₅O•2,1HBr•2,2H₂O: C, 49,96; H, 5,51; N, 10,79; Br, 25,85. Encontrado: C, 49,96; H, 5,45; N, 10,65; Br, 25,95.

10 Ejemplo 143



15 **COMPUESTO 143:** N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-5-bromo-nicotinamida

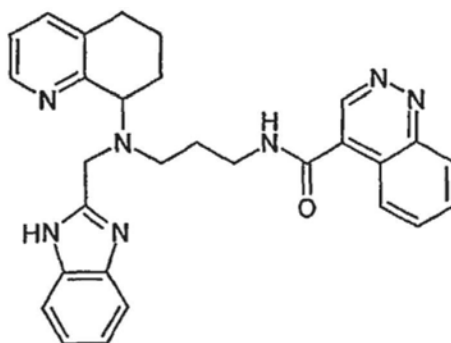
Preparación de N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-5-bromo-nicotinamida:

20 A una solución de ácido 5-bromonicotínico (120 mg, 0,60 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (96 mg, 0,72 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (137 mg, 0,72 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,19 mmol), y *N*¹-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina (200 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se concentró y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía radial (placa de 1 mm, usando NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; 1:1:100 → 1:4:100) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido (220 mg, 71 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,59-1,85 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 1H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 3H), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 4,03-4,08 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 3H), 7,31 (s a, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,58 (s a, 1H), 7,91 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,07 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 1,8 Hz).

Preparación de N-[3-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-5-bromonicotinamida:

35 A una solución de la amina anterior (220 mg, 0,42 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió ácido acético saturado con bromhidrato (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se trituró con éter dietílico cuatro veces para retirar el producto por precipitado. El sólido se disolvió de nuevo en metanol anhidro (0,5 ml) y se trituró dos veces con éter dietílico. El sólido de color amarillo pálido (225 mg) se secó al vacío. RMN ¹H (D₂O) δ 1,82-1,99 (m, 4H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,38-2,42 (m, 1H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,32 (ABc, 2H, J = 45,2, 16,2 Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 10,7, 5,4 Hz), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H, J = 7,5, 6,0 Hz), 8,08 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 1,8 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,47, 27,48, 27,68, 37,82, 48,12, 48,88, 59,78, 114,04, 121,93, 125,94, 126,96, 130,59, 132,11, 139,48, 140,66, 142,49, 142,93, 148,09, 149,65, 149,81, 151,20. EN-EM *m/z* 521 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₆H₂₇N₆OBr•2,9HBr•2,1H₂O: C, 39,52; H, 4,32; N, 10,64; Br, 39,44. Encontrado: C, 39,47; H, 4,33; N, 10,26; Br, 39,55.

Ejemplo 144



5 **COMPUESTO 144:** {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido cinolin-4-carboxílico (sal bromhidrato):

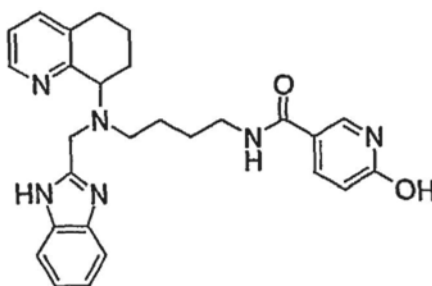
Preparación de {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)- amino]-propil}-amida del ácido cinolin-4-carboxílico:

10 A una solución de ácido cinolin-4-carboxílico (80 mg, 0,46 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0,55 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (106 mg, 0,55 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol), y *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina (154 mg, 0,46 mmol). La
15 mezcla de reacción se agitó durante 3 días. Después, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (25 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa acuosa combinada se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; 1:1:100 → 1:2:100) proporcionó el
20 producto en forma de una espuma de color amarillo (85 mg, 38 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,61-1,67 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 3H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,64-2,75 (m, 3H), 3,00-3,06 (m, 1H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,86 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz), 4,02 (dd, 1H, *J* = 10,1, 6,0 Hz), 6,78 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,59 (s a, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,06 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,14 (s a, 1H), 8,48 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 9,11 (s, 1H).

25 Preparación de {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido cinolin-4-carboxílico (sal bromhidrato):

30 A una solución de la amina anterior (85 mg, 0,17 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió ácido acético saturado con bromhidrato (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se trituró con éter dietílico tres veces y el precipitado se secó al vacío. Después, el sólido se disolvió de nuevo en metanol (0,5 ml) y se trituró con éter dietílico tres veces más. El sólido de color amarillo (61 mg) se secó al vacío. RMN ¹H (D₂O) δ 1,65-1,89 (m, 3H), 2,04 (c, 1H, *J* = 12,9 Hz), 2,18-2,23 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,89-3,01 (m, 3H), 3,32-3,57 (m, 2H), 4,38 (ABc, 2H, *J* = 48,3, 15,9 Hz), 4,58-4,61 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,82 (t, 1H, *J* = 6,6 Hz), 7,89-8,08 (m, 3H), 8,33 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,46 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,65 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 8,92 (s, 1H). EN-EM *m/z* 492 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₉H₂₉N₇O•2,8HBr•2,0H₂O: C, 46,19; H, 4,78; N, 13,00; Br, 29,67. Encontrado: C, 46,35; H, 4,92; N, 12,68; Br, 29,50.

Ejemplo 145

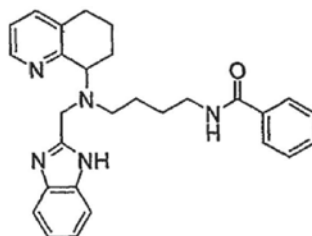


45 **COMPUESTO 145:** Preparación de bromhidrato de N-{4-[1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-aminol-butí]- 6-hidroxinicotinamida

A una solución de ácido 6-hidroxinicotínico (0,049 g, 0,35 mmoles) en DMF (2,7 ml) se añadió EDC (0,083 g, 0,43 mmoles), HOBT (0,056 g, 0,41 mmoles) y *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (0,1 g, 0,29 mmoles) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y agua (25 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, MeOH al 2 %/NH₄OH al 1 %/CH₂Cl₂, después MeOH al 10 %/NH₄OH al 1 %/CH₂Cl₂) para dar N-{4-[1H-benzolimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-6-hidroxinicotinamida en forma de una espuma de color blanquecino (30 mg, 16 %).

Usando el Procedimiento general D, la base libre se convirtió en la sal de HBr para formar el **COMPUESTO 145** (42 mg, 81 %). RMN ¹H (D₂O): δ 1,1-1,24 (m, 2H), 1,27-1,4 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,85-2,01 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,15-2,31 (m, 1H), 2,50-2,53 (m, 1H), 2,71-2,8 (m, 1H), 2,80-3,05 (m, 2H), 3,09-3,2 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 4,31-4,60 (m, 3H), 6,48-6,51 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,61-7,62 (m, 4H), 7,82-7,86 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 8,3-8,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,60-8,62 (d, 1H, J = 5,4 Hz). RMN ¹³C (D₂O): δ 20,44, 20,65, 25,93, 26,48, 27,68, 39,05, 49,88, 52,68, 62,22, 114,01, 115,18, 119,26, 125,89, 126,76, 130,65, 137,11, 139,27, 140,41, 140,53, 148,05, 151,29, 152,59, 165,27, 166,17. EN-EM *m/z* 471,4 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₀N₆O₂•3,1HBr•1,8H₂O•0,8 C₄H₁₀O: C, 44,61; H, 5,54; N, 10,34; Br, 30,46. Encontrado: C, 44,42; H, 5,30; N, 10,26; Br, 30,77.

Ejemplo 146

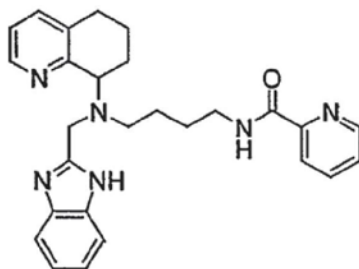


COMPUESTO 146: Preparación de bromhidrato de N-{4-[(1H-benzolimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-benzamida

A una solución de ácido benzoico en DMF (3 ml) se añadió EDC (0,097 g, 0,51 mmol), HOBT (0,064 g, 0,47 mmol), *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (0,12 g, 0,34 mmol) y DIPEA. La solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, MeOH al 2 %/NH₄OH al 1 %/CH₂Cl₂, después MeOH al 4 %/NH₄OH al 1 %/CH₂Cl₂) para dar N-{4-[(1H-benzolimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-benzamida en forma de una espuma de color blanquecino (80 mg, 51 %).

Usando el procedimiento general D, la conversión de la espuma en la sal de HBr y su reprecipitación en metanol/éter formó el **COMPUESTO 146** (93 mg, 77 %). RMN ¹H (D₂O): δ 1,25-1,37 (m, 2 H), 1,37-1,54 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,02-2,23 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,82-3,0 (m, 2H), 3,13-3,26 (m, 2H), 4,33-4,57 (m, 3H), 7,44 (s, 4H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 5,1 Hz). RMN ¹³C (D₂O): δ 20,44 (2 carbonos), 25,83, 26,48, 27,61, 39,29, 49,50, 52,22, 61,57, 114,08 (2 carbonos), 125,85, 126,87 (2 carbonos), 127,15 (2 carbonos), 129,21 (2 carbonos), 130,73, 132,57, 132,59, 139,13, 140,26 (2 carbonos), 147,97, 151,32, 152,10. EN-EM *m/z* 454,4 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₁N₅O•2,2 HBr•1,9H₂O•0,3C₄H₁₀O: C, 50,97; H, 5,86; N, 10,18; Br 25,55. Encontrado: C, 51,23; H, 5,70; N, 10,17; Br, 25,28.

Ejemplo 147



5 **COMPUESTO 147:** Preparación de bromhidrato de {4-[1H-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-amida del ácido piridin-2-carbonílico

A una solución de ácido picolínico (0,042 g, 0,34 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió EDC (0,077 g, 0,40 mmol), HOBT (0,051 g, 0,38 mmol), *N*¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*¹-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (0,096 g, 0,28 mmol) y DIPEA (0,10 ml), 0,56 mmol) y la solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, MeOH al 2 %/NH₄OH al 1 %/CH₂Cl₂ y después MeOH al 4 %/NH₄OH al 1 %/CH₂Cl₂) para dar

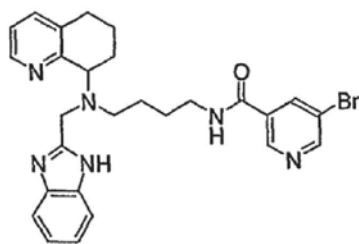
10 {4-[1H-benzimidazol-2-il- metil]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico en forma de una espuma de color blanquecino (55 mg, 44 %)

Usando el Procedimiento general D, la base libre se convirtió en el bromhidrato con HBr/ácido acético para producir el **COMPUESTO 147** (67,4 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (D₂O): δ 1,25-1,40 (m, 2H), 1,40-1,68 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,00-2,12 (c, 1H, J = 13,2 Hz), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,26-2,48 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,25-3,48 (m, 2H), 4,44-4,58 (c, 2H, J = 17,1 Hz), 4,48-4,55 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,77-7,98 (m, 3H), 8,23-8,30 (m, 2H), 8,58-8,73 (m, 2H). RMN ¹³C (D₂O): δ 20,43, 20,54, 25,92, 26,43, 27,65, 39,61, 49,47, 52,34, 61,77, 114,05 (2 carbonos), 123,99, 125,87, 126,79 (2 carbonos), 129,10, 130,69, 139,24, 140,49 (2 carbonos), 144,32, 145,18, 145,69, 148,02, 151,33, 152,38, 162,96. EN-EM *m/z* 455,4 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₀N₆O•3,2 HBr•2,1H₂O•0,2 C₄H₁₀O: C, 43,58; H, 5,18; N, 10,97; Br, 33,37. Encontrado: C, 43,44; H, 5,05; N, 10,91; Br, 33,64.

20

25

Ejemplo 148



30 **COMPUESTO 148:** Preparación de bromhidrato de N-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}- 5-bromo-nicotinamida

A una solución de ácido 5-bromonicotínico (0,061 g, 0,30 mmol) en DMF (2,2 ml) se añadió EDC (0,086 g, 0,45 mmol), HOBT (0,57 g, 0,42 mmol), la base libre del **COMPUESTO 18** (0,105 g, 0,30 mmol) y DIPEA (0,10 ml), 0,57 mmol) y la solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y una solución acuosa saturada NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, MeOH al 2 %/NH₄OH al 1 %/CH₂Cl₂) para dar el producto final en forma de una espuma de color blanquecino (110 mg, 69 %).

35

40

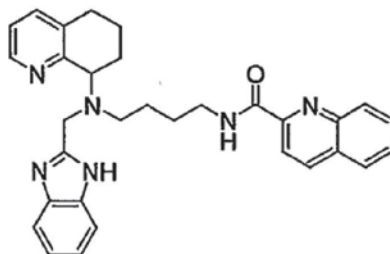
Usando el Procedimiento general D, la espuma se convirtió en la sal bromhidrato disolviéndola en ácido acético/HBr y precipitando la sal de HBr en metanol/éter para producir el **COMPUESTO 148** (133 mg, 78 %) en forma de una solución de color blanquecino. RMN ¹H (D₂O): δ 1,23-1,37 (m, 4H), 1,37-1,5 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,90 (c, 2H, J = 11,7 Hz), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,26-2,45 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,75-2,88 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 4H), 3,12- 3,25 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 2H), 4,33 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,60 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 7,4-7,42 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,76-7,93 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,82 (d, 1H, J = 3 Hz). RMN ¹³C (D₂O): δ 20,45, 20,63, 26,01, 26,56, 27,69, 39,55, 49,66, 52,53, 62,02, 113,96 (2 carbonos), 121,79, 125,90, 126,74 (2 carbonos), 130,62 (2 carbonos), 132,32, 138,30, 140,54, 141,84, 143,51, 148,06, 150,30,

45

50

151,28, 152,49, 165,0. EN-EM m/z 534,8 (M+H). Anal. Calc. para $C_{27}H_{29}N_6BrO \cdot 3,1HBr \cdot 2,1H_2O$. $0,1C_4H_{10}O$: C, 39,67; H, 4,52; N, 10,13; Br, 39,49. Encontrado: C, 39,63; H, 4,40; N, 10,09; Br, 39,45.

Ejemplo 149

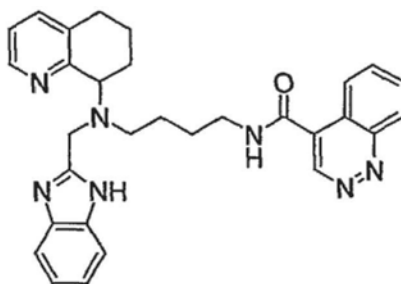


COMPUESTO 149: Preparación de bromhidrato de {2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico

A una solución de ácido isoquinolincarboxílico (0,061 g, 0,55 mmol) y N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (0,12, 0,35 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió EDC (0,10 g, 0,52 mmol), HOBT (0,066 g, 0,49 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y la solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, MeOH al 2 %/ NH_4OH al 1 %/ CH_2Cl_2) para dar el producto final en forma de una espuma de color blanquecino (95 mg, 53 %).

Usando el Procedimiento general D: la base libre se convirtió en la sal bromhidrato disolviendo la espuma en ácido acético y añadiendo ácido acético saturado con ácido bromhídrico. La sal de HBr se retiró por precipitación de metanol/éter para producir el **COMPUESTO 149** (115 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (D_2O): δ 1,37-1,65 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,27-2,48 (m, 1H), 2,57-2,75 (m, 1H), 2,75-3,02 (m, 2H), 3,28-3,51 (m, 2H), 4,35 (d, 2H, $J = 17,1$ Hz), 4,56 (d, 2H, $J = 16,8$ Hz), 4,5-4,65 (m, 1H), 7,18-7,21 (dd, 2H, $J = 6,3$, 3,0 Hz), 7,40-7,43 (dd, 2H, $J = 6,3$, 3,3 Hz), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,05-8,07 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 8,15-8,18 (m, 2H), 8,25-8,29 (m, 2H), 8,41 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,68 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz). RMN ^{13}C (D_2O): δ 20,45, 20,69, 26,35, 26,78, 27,67, 39,93, 49,42, 52,52, 61,85, 113,78 (2 carbonos), 124,56, 125,89, 126,41 (2 carbonos), 126,94, 127,08, 128,56, 130,51 (2 carbonos), 131,70, 133,75, 135,99, 139,29, 139,67, 140,56 (2 carbonos), 148,07, 148,96, 151,24, 152,29. EN-EM m/z 505,4 (M+H). Anal. Calc. para $C_{31}H_{32}N_6O \cdot 3,1 HBr \cdot 1,9 H_2O \cdot 0,8 C_4H_{10}O$: C, 48,38; H, 5,57; N, 9,90; Br, 29,18. Encontrado: C, 48,47; H, 5,52; N, 9,93; Br, 29,04.

Ejemplo 150



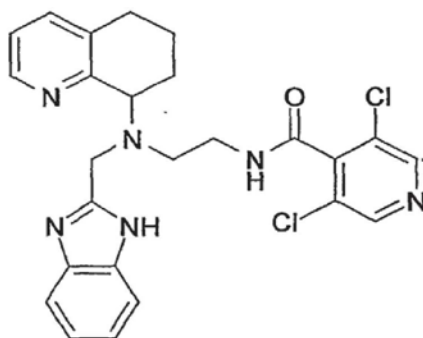
COMPUESTO 150: Preparación de {4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil}-amida del ácido cinolin-4-carboxílico

A una solución de ácido cinolin-4-carboxílico (0,061 g, 0,34 mmol) y N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina (0,12, 0,34 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió EDC (0,10 g, 0,52 mmol), HOBT (0,065 g, 0,48 mmol), y DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y la solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, MeOH al 2 %/ NH_4OH al 1 %/ CH_2Cl_2) para dar el producto final en forma de una espuma de color blanquecino (656 mg, 37 %).

Usando el Procedimiento general D: la espuma se convirtió en su sal de HBr en HBr/AcOH y el **COMPUESTO 150** (79,3 mg, 76 %) se precipitó en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (D_2O): δ 1,25-1,62 (m, 8H), 1,74-1,97

(m, 2H), 1,97-2,25 (m, 4H), 2,25-2,50 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 2H), 2,75-3,13 (m, 6H) 3,23-3,55 (m, 4H), 7,0-7,13 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,76-7,87 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,99-8,07 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,48 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 9,00 (s, 1H). RMN ^{13}C (D_2O): δ 20,47, 20,69, 26,25, 26,85, 27,68, 39,42, 49,64, 52,69, 62,04, 113,62 (2 carbonos), 123,94, 124,21, 125,89, 126,28 (2 carbonos), 128,95, 130,45 (2 carbonos), 130,79, 133,55, 134,73, 139,28, 140,60 (2 carbonos), 141,07, 148,08, 150,42, 151,29, 152,44, 166,11. EN-EM m/z 506,4 (M+H) Anal. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\cdot 3,1\text{HBr}\cdot 2,3\text{H}_2\text{O}\cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 45,52; H, 5,05; N, 12,06; Br, 30,48. Encontrado: C, 45,59; H, 4,91; N, 12,03; Br, 30,31.

Ejemplo 152



COMPUESTO 152: Preparación de N-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-etil-3,5-dicloroisonicotinamida

A una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido (2,3-dihidroxi-propil)-carbámico (0,955 g, 5,00 mmol) en agua (12 ml) se añadió peryodato sódico (2,35 g, 11,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar éster *terc*-butilico del ácido (2-oxoetil)-carbámico en forma de un líquido incoloro (778 mg, 98 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9 H), 4,07 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 5,20 (s a, 1H), 9,65 (s, 1 H).

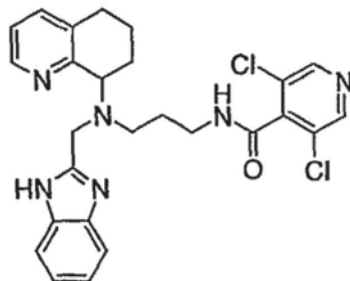
A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-benzimidazol-1-carboxílico (0,378 g, 1,00 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido (2-oxoetil)-carbámico (0,159 g, 1,00 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,223 g, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (98:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 499 mg (96 %) de éster *terc*-butilico del ácido 2-[(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico en forma de una espuma de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,48 (s, 9 H), 1,64 (s, 9 H), 1,69-1,85 (m, 2 H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,61-2,87 (m, 3 H), 3,09-3,19 (m, 3 H), 4,07 (dd, $J = 9,9$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,98 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, 4,7 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 3 H), 7,57 (s a, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,41 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H).

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico (0,490 g, 0,94 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió hidróxido sódico (2 M, 30 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (90:5:5 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 294 mg (97 %) de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,60-1,75 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,56-2,85 (m, 6 H), 4,03 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3 H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (s a, 2 H), 8,55 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H).

A una suspensión de cloruro de 3,5-dicloro-isonicotinoilo (0,34 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se añadió una solución de N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina (0,100 g, 0,312 mmol) en diclorometano (3 ml), THF (1 ml) y Et_3N (0,087 ml). Después de agitar a 0 °C durante 5 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200:1:1 de CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 55 mg (44 %) del **COMPUESTO 152** en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,55-1,70 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 3 H), 3,20 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 10,8$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 6,99 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2 H), 7,27 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,56 (s, 2 H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,79, 23,08, 29,32, 38,68, 48,54, 49,25, 61,63, 119,35, 122,24, 122,69, 123,19, 129,64, 133,76, 135,76, 138,70, 143,50, 144,39, 146,46, 148,03,

154,85, 157,38, 162,22; EN-EM m/z 496 (M+H). Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}N_6Cl_2O \cdot 0,9CH_2Cl_2$: C, 54,40; H, 4,55; N, 14,70; Cl, 23,56. Encontrado: C, 54,64; H, 4,53; N, 14,62 Cl, 23,41.

Ejemplo 153



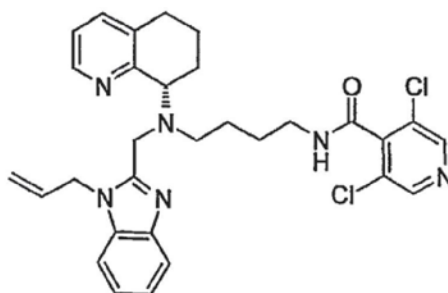
COMPUESTO 153: Preparación de N-[3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amino]-propil]-3,5-dicloro-isonicotinamida

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico (200 mg, 1,15 mmol) en CH_2Cl_2 (11,5 ml) enfriada a 0 °C se añadió peryodinano de Dess-Martin (489 mg, 1,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El jarabe incoloro (180 mg) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-ilamino)-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (390 mg, 0,98 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (3-oxo-propil)-carbámico (170 mg, 0,98 mmol) anterior y THF (9,8 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (623 mg, 2,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió AcOH (56 μ l, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y se lavó con NaOH 1 N (10 ml). El material acuoso se extrajo con (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una solución de la espuma de color naranja resultante en CH_2Cl_2 (4 ml) y se agitó TFA (4 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió parcialmente en H_2O (2 ml), se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$, 100:7:1) proporcionó N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-propano-1,3- diamina (290 mg, 75 % en 3 etapas) en forma de una espuma de color blanco.

A una mezcla de ácido 3,5-dicloroisonicotínico (52 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (1,1 ml) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (70 μ l, 0,81 mmol) y DMF (1 gota) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 5 minutos. Al sólido de color beige resultante en THF (3 ml) se añadió N^1 -(1H-benzimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina anterior (100 mg, 0,30 mmol) y Et_3N (76 μ l, 0,54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó consecutivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$, 100:1:1) proporcionó el **COMPUESTO 153** (55 mg, 40 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,70-1,94 (m, 4 H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,64-2,96 (m, 4H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,68 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,80 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H, J = 7,8, 4,8 Hz), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,66-7,68 (m, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,78 (s a, 1H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 21,69, 21,92, 26,70, 29,38, 39,04, 49,41, 49,87, 59,45, 111,10, 119,37, 122,63, 122,95, 129,27, 135,68, 138,29, 143,68, 146,10, 147,70, 154,94, 157,51. 162,27. EN-EM m/z 510 (M+H). Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_6Cl_2O \cdot 0,3CH_2Cl_2 \cdot 0,1H_2O$: C, 58,86; H, 5,03; N, 15,66; Cl, 17,17. Encontrado: C, 59,22; H, 5,21; N, 15,74; Cl, 16,80.

Ejemplo 154

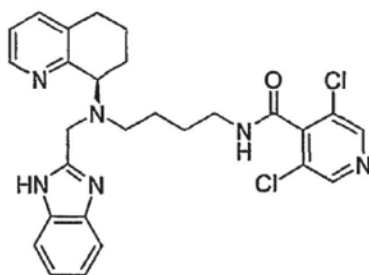


5 **COMPUESTO 154:** Preparación de N-{4-[(1-*alil*-H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-3,5-dicloro-isonicotinamida:

Se neutralizó sal clorhidrato de 4-[(1-*alil*-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butilo (120 mg, 0,215 mmol) con NaOH 1 M (25 ml) y la base libre se extrajo con CHCl₃ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, dando la base libre en forma de un aceite turbio de color amarillo.

A una suspensión de ácido 3,5-dicloropiridin-4-carboxílico (82 mg, 0,43 mmol) y DMF (1 gota) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,3 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 35 minutos, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El cloruro de ácido en bruto se secó a presión reducida, y después se añadieron una solución de la base libre en THF (4 ml) y NEt₃ (0,05 ml, 0,4 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y 10 minutos. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con H₂O (10 ml). La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La solución acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (10 ml) y la solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 19:1:0,2) dio la amida en forma de una espuma de color blanco (92,3 mg, 0,164 mmol, 76 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,60 (m, 2H), 1,63-1,89 (m, 3H), 1,95-2,19 (m, 3H), 2,60-3,03 (m, 5H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 3,86 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 8,1, 6,3 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,67 (dd, 1H, J = 16,4, 5,1 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 5,57-5,71 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,17-7,25 (m, 4H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,32 (s, 2H), 8,97 (t a, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 23,1, 23,8, 24,0, 28,2, 30,9, 40,3, 47,2, 49,8, 51,3, 61,0, 111,6, 118,1, 120,5, 123,5, 123,7, 124,4, 130,6, 134,1, 136,6, 137,1, 138,7, 143,7, 145,1, 147,6, 149,0, 153,7, 158,7, 164,2. EN-EM *m/z* 564 (M+H). Anal. Calc. para C₃₃H₃₂Cl₂N₆O·0,2C₄H₁₀O·0,1CH₂Cl₂: C, 63,24; H, 5,87; N, 14,32; Cl, 13,29. Encontrado: C, 63,02; H, 5,74; N, 14,31; Cl, 13,04.

Ejemplo 155

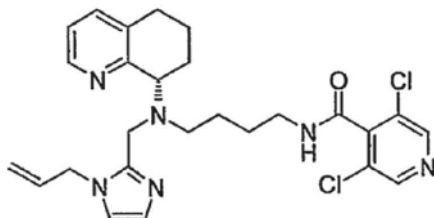


35 **COMPUESTO 155:** Preparación de N-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-3,5-dicloro-isonicotinamida.

A una suspensión de ácido 3,5-dicloropiridin-4-carboxílico (135 mg, 0,70 mmol) y DMF (2 gotas) en CH₂Cl₂ (7 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,18 ml, 2,1 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 35 minutos y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El cloruro de ácido en bruto se secó a presión reducida, y después se añadieron una solución de N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (120 mg, 0,344 mmol) en THF (4 ml) y NEt₃ (0,06 ml, 0,4 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 32:1:0,2) dio la amida en forma de una espuma de color blanco (134 mg, 0,256 mmol, 74 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,47-1,61 (m, 4H), 1,63-1,78

(m, 1H), 1,81-195 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 3,10-3,23 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,87 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 3,98 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 4,05 (dd, 1H, $J = 9,6, 5,7$ Hz), 6,94 (t a, 1H), 7,12 (dd, 1H, $J = 7,8, 4,8$ Hz), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,42 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,44-7,62 (m, 2H), 8,39 (s, 2H), 8,47 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,6, 23,9, 25,8, 26,9, 29,4, 39,6, 49,6, 50,5, 62,1, 122,1, 122,7, 129,2, 135,1, 138,0, 143,2, 146,8, 147,7, 156,4, 157,7, 162,6. EN-EM m/z 523 (M+H), 525 (M+2+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 59,85; H, 5,35; N, 15,40; Cl, 15,59. Encontrado: C, 59,62; H, 5,38; N, 15,22; Cl, 15,98.

Ejemplo 156

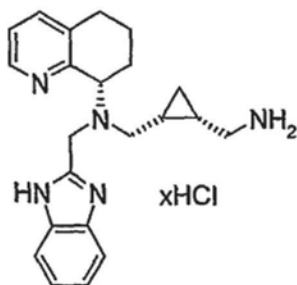


COMPUESTO 156: Preparación de N-[4-[(1-allyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-(S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ylamino]-butil]-3,5-dicloro-isonicotinamida:

Se neutralizó N^1 -(1-allyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)- N^2 -(S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-butano-1,4-diamina, sal clorhidrato (115,1 mg, 0,216 mmol) con NaOH 1 M (25 ml) y la base libre se extrajo con CHCl_3 (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida, dando la base libre en forma de un aceite turbio de color amarillo.

A una suspensión de ácido 3,5-dicloropiridin-4-carboxílico (83 mg, 0,43 mmol) y DMF (1 gota) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,3 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El cloruro de ácido en bruto se secó a presión reducida, y después se añadieron una solución de la base libre en THF (4 ml) y NEt_3 (0,04 ml, 0,3 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se recogió en NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 19:1:0,1) dio la amida en forma de una espuma de color blanquecino (77,4 mg, 0,151 mmol, 70 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,38-1,57 (m, 2H), 1,60-2,16 (m, 7H), 2,61-2,86 (m, 5H), 3,37 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 3,57 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 3,63-3,72 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, $J = 8,4, 6,3$ Hz), 4,35 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,1$ Hz), 4,52 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,7$ Hz), 4,71 (dd, 1H, $J = 17,1, 0,9$ Hz), 5,02 (dd, 1H, $J = 10,2, 0,9$ Hz), 5,56-5,69 (m, 1H), 6,74 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,34 (s, 2H), 9,44 (s a, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,8, 22,1, 22,3, 27,3, 29,7, 38,5, 47,1, 48,1, 49,3, 59,5, 117,4, 120,5, 122,2, 127,5, 129,4, 133,5, 135,3, 137,5, 145,7, 146,1, 147,6, 157,6, 162,9. EN-EM m/z 513 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,05\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 60,02; H, 5,90; N, 16,12; Cl, 14,28. Encontrado: C, 60,20; H, 5,90; N, 15,80; Cl, 14,28.

Ejemplo 157



COMPUESTO 157: Preparación de (cis-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina (sal clorhidrato).

Preparación de terc-butil-(cis-2-clorometil-ciclopropilmetiloxi)-dimetil-silano:

A una solución agitada a 0 °C de cis-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (22,0 g, 140 mmol) en THF anhidro (185 ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (180 ml, 180 mmol) durante 20 min en una atmósfera de nitrógeno. El baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con agua desionizada (7 ml), seguido de una solución al 15 % de NaOH (7 ml), seguido de agua desionizada (20 ml). El precipitado resultante se retiró mediante filtración, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo

(50 ml), y se concentró el filtrado. El aceite de color naranja resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1 de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el diol (10,2 g, 72%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 5 A una suspensión agitada a 0 °C de hidruro sódico (3,8 g, 95 mmol) en THF anhidro (130 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución del diol anterior (9,22 g, 90 mmol) en THF anhidro (50 ml) y se continuó agitando durante 10 min. A la solución agitada anterior se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (14,3 g, 95 mmol) en tres partes, durante 1 min. El baño de refrigeración se retiró, y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El aceite de color amarillo resultante (22 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5:1 de hexanos/EtOAc) para proporcionar el diol mono-prottegido deseado (18,9 g, 97%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 15 A una solución agitada del alcohol (18,9 g, 87 mmol) anterior y trietilamina (36 ml, 260 mmol) en diclorometano (300 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo puro (15 ml, 190 mmol) durante 5 min. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 16 h; después se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (2 x 200 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La purificación del aceite de color pardo resultante (21 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de hexanos/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (13,5 g, 66%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,38 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 0,85-0,89 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 1,23-1,36 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 3H), 3,78-3,84 (m, 1H).

Preparación de *cis*-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico:

- 25 Una suspensión agitada de *terc*-butil-(*cis*-2-clorometil-ciclopropilmetiloxi)-dimetil-silano (13,5 g, 57 mmol) anterior y ftalimida potásica (16,0 g, 86 mmol) en DMF (380 ml) se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (9:1 de hexanos/EtOAc) dio la ftalimida deseada (8,55 g, 43 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

- 30 La ftalimida (8,5 g, 25 mmol) anterior se agitó vigorosamente en una mezcla de THF (100 ml) y HCl 1 N (100 ml) durante 20 min. La mezcla se concentró para retirar el THF y después se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El material resultante se filtró a través de un lecho de sílice gel. El primer lecho se eluyó con 9:1 de hexanos/EtOAc para retirar mediante lavado las impurezas no polares; después se eluyó con EtOAc para proporcionar el alcohol deseado (5,6 g, 97%) en forma de un sólido de color blanco.

- 40 A una solución agitada a 0 °C del alcohol (5,6 g, 24 mmol) anterior y trietilamina (5,0 ml, 36 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,3 ml, 29 mmol) y se continuó agitando durante 40 minutos a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante adición de una solución saturada bicarbonato sódico (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para dar el compuesto del título (7,9 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,53 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 0,91-0,99 (m, 1H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,67-3,83 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H, J = 12,0, 9,0 Hz), 4,58 (dd, 1H, J = 10,5, 7,5 Hz), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 2H).

Preparación de (*cis*-2-aminometil-cilcopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amina (sal clorhidrato) (COMPUESTO 157):

- 50 Una suspensión de (1R,2S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (7,4 g, 24 mmol) anterior, (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amina (7,6 g, 20 mmol, preparada de acuerdo con los procedimientos en Bridger et al. Solicitud de Patente de Estados Unidos USSN 09/535.314), diisopropilamina (5,2 ml, 30 mmol), y yoduro potásico (170 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación del aceite de color pardo resultante por cromatografía en columna repetitiva sobre gel de sílice (primera columna: MeOH al 2 %/CH₂Cl₂, segunda columna: NH₄OH al 5 %/EtOAc) proporcionó la amina protegida deseada (2,3 g, 19 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

- 60 A una solución agitada de la amina protegida (6,3 g, 11 mmol) anterior en etanol (50 ml) se añadió hidrato de hidrazina (3,1 ml, 64 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h con agitación. La suspensión de color blanco resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml), se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para retirar el precipitado, y se concentró. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna repetitiva sobre gel de sílice (primera columna: 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, segunda columna: 50:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó la amina primaria deseada (2,80 g, 74 %) en forma de un sólido espumoso de

color blanco.

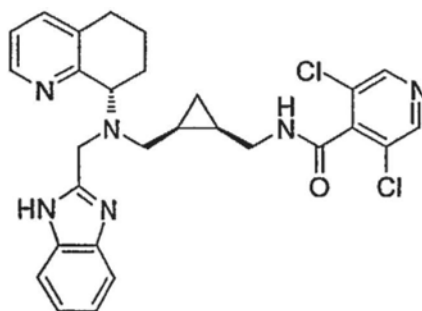
Seguendo el Procedimiento general D: La conversión de la base libre (2,80 g, 7,7 mmol) anterior en la sal clorhidrato proporcionó el **COMPUESTO 157** (3,30 g, 87%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (D_2O) δ 0,08 (c, 1H, J = 5,0 Hz), 0,22 (c, 1H, J = 5,0 Hz), 0,46-0,52 (m, 1H), 0,62 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 1,01-1,09 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 2,99-3,16 (m, 4H), 4,43-4,69 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 3H), 8,32 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 8,62 (dd, 1H, J = 7,5, 6,2 Hz); RMN ^{13}C (D_2O) δ 9,99, 10,85, 12,41, 13,59, 15,40, 20,46, 20,69, 27,65, 39,84, 48,54, 49,49, 51,76, 61,21, 61,81, 114,31, 114,35, 125,80, 126,56, 126,61, 131,41, 131,69, 139,41, 139,53, 140,33, 140,46, 147,74, 147,86, 151,31, 151,97, 152,61; EN-EM m/z 362 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HCl} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C, 53,46; H, 6,65; N, 14,17; Cl, 21,52. Encontrado: C, 53,67; H, 6,87; N, 13,85; Cl, 21,53.

La pureza enantiomérica del **COMPUESTO 157** en el centro de 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilo se determinó que era del 100 % ee por HPLC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2); Columna: ChiralPak AD-H, 0,46 cm x 25 cm; Fase móviles: A: 90:10 de hexanos/alcohol reactivo con DEA al 0,1 %, B: alcohol reactivo; Isocrático: 90 % de A, 10 % de B; Tiempo de ejecución total: 40 min; Velocidad de flujo: 0,5 ml/min; Temperatura: 40 °C; Detector: UV @ 270 nm; Volumen de inyección: 10 μl .

Tiempo de retención del enantiómero R = 17,0 min.

Tiempo de retención del enantiómero S = 20,4 min.

Ejemplo 158



COMPUESTO 158: Preparación de N-(2-(((1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilo)-amino)-metil)-cis-ciclopropilmetil)-3,5-dicloro-isonicotinamida:

Se neutralizó ((1R,2S)-2-aminometil-cilcopropilmetil)-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-amina, sal clorhidrato (107,2 mg, 0,217 mmol) con NaOH 1 M (25 ml) y la base libre se extrajo con CHCl_3 (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida, dando la base libre en forma de una espuma de color blanco.

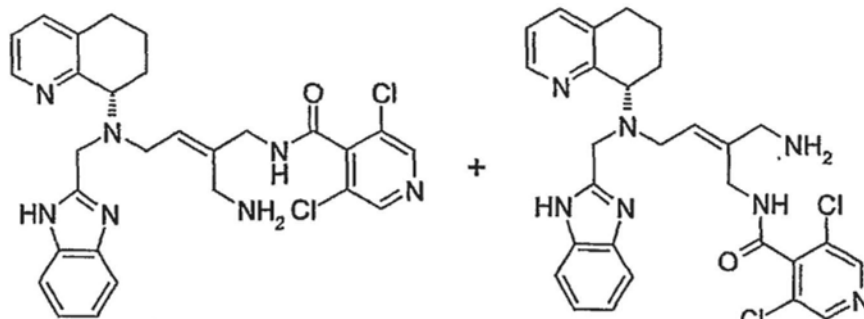
A una suspensión de ácido 3,5-dicloropiridin-4-carboxílico (85 mg, 0,44 mmol) y DMF (1 gota) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,3 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El cloruro de ácido en bruto se secó a presión reducida, después se añadieron NEt_3 (0,06 ml, 0,4 mmol) y una solución de la base libre en THF (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y 15 minutos. La reacción se recogió en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con H_2O (10 ml). La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 2) y la solución orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml). Esta solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml) y la solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1, aumentado a 49:1) dio el diastereómero A en forma de una espuma de color blanco (44,9 mg, 0,084 mmol, 39 %) junto con el diastereómero B en forma de una espuma de color blanco (48,0 mg, 0,090 mmol, 41 %).

Datos de caracterización para el diastereómero A: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,07 (c, 1H, J = 5,2 Hz), 0,72-0,84 (m, 1H), 1,09-1,35 (m, 2H), 1,61-1,96 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,24-2,40 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H, J = 13,2, 5,1 Hz), 4,41 (ddd, 1H, J = 13,8, 9,6, 3,0 Hz), 4,68 (dd, 1H, J = 10,5, 5,4 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 7,8, 4,8 Hz), 7,16-7,28 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,36 (s, 2H), 9,48 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 10,37 (s a, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 9,5, 12,4, 16,2, 20,9, 21,4, 28,9, 38,5, 49,1, 51,9, 58,9, 110,5, 119,1, 121,7, 122,3, 122,7, 129,0, 133,4, 135,2, 137,8, 142,9, 143,4, 145,4, 147,2, 154,1, 157,3, 162,3. EN-EM m/z 535 ($\text{M}+\text{H}$), 537 ($\text{M}+2+\text{H}$). Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 0,5\text{CH}_3\text{OH} \cdot 0,4\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 59,29; H, 5,30; N, 14,35; Cl, 16,96. Encontrado: C, 59,46; H, 5,24; N, 14,31; Cl, 16,60.

Datos de caracterización para el diastereómero B: RMN ^1H (CDCl_3) δ -0,01 (dd, 1H, J = 9,0, 6,0 Hz), 0,54-0,92 (m, 3H), 1,65-1,92 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,47 (dd, 1H, J = 13,5, 10,8 Hz), 2,67 (ddd, 1H, J = 14,6, 10,7, 2,1 Hz), 2,74-2,86 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H, J = 13,5, 3,3 Hz), 3,77 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,92 (d, 1H, J = 15,9

H_z), 4,08 (dd, 1H, J = 9,6, 5,4 Hz), 4,41 (ddd, 1H, J = 14,6, 8,4, 4,8 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 7,8, 4,8 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,59 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,38 (s, 2H), 8,60 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 159



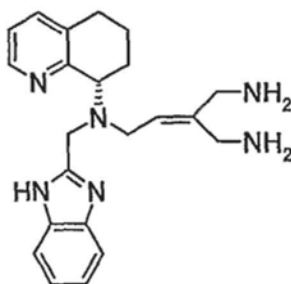
COMPUESTO 159: Preparación de N-[(E)-2-aminometil-4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-but-2-enil]-3,5-dicloro-isonicotinamida y N-[(Z)-2-aminometil-4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-but-2-enil]-3,5-dicloro-isonicotinamida:

Se neutralizó 3-aminometil-N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina, sal clorhidrato (213,8 mg, 0,365 mmol) con NaOH 1 M (25 ml) y la base libre se extrajo con CHCl₃ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, dando la base libre en forma de una espuma de color amarillo.

A una suspensión de ácido 3,5-dicloropiridin-4-carboxílico (86 mg, 0,45 mmol) y DMF (1 gota) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,4 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El cloruro de ácido en bruto se secó a presión reducida, y después se añadieron una solución de la base libre en THF (7 ml) y NEt₃ (0,08 ml, 0,6 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La reacción se recogió en H₂O (25 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 19:1:0,1) dio ambas amidas regioisoméricas en forma de una mezcla aproximadamente 1:1 (26,1 mg, 0,047 mmol, 13 %) (la proporción regioisomérica se estimó en base a la diferenciación de los dos componentes en el espectro de RMN ¹H. La separación de los dos isómeros no se observó durante la cromatografía o durante el análisis por HPLC.) junto con la *bis*-amida en forma de una espuma de color amarillo (39,9 mg, 0,055 mmol, 15 %).

Datos para la mezcla de *mono-amida*: RMN ¹H. (CDCl₃) δ 1,67-1,96 (m, 6H), 2,02-2,30 (m, 4H), 2,71-2,95 (m, 4H), 3,24 (s, 2H), 3,27-3,39 (m, 5H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,61 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 3,76 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 3,83-3,98 (m, 5H), 4,08-4,22 (m, 3H), 5,47 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 5,55 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 6,52 (s a, 1H), 6,97-7,08 (m, 3H), 7,12-7,23 (m, 3H), 7,36-7,49 (m, 6H), 8,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,47 (s, 2H), 8,51 (s, 2H), 8,56 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 9,79 (t a, 1H). EN-EM *m/z* 551 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₂₉Cl₂N₇O·2,0H₂O·0,2CH₂Cl₂·0,4C₄H₈O₂: C, 56,04; H, 5,78; N, 15,35; Cl, 13,32. Encontrado: C, 56,19; H, 5,38; N, 15,36; Cl, 13,02.

Ejemplo 160



COMPUESTO 160: Sal clorhidrato de 3-aminometil-N⁴-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N⁴-(S)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido (3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico:

A una solución de 1,3-diamino-2-hidroxi-propano (10 g, 0,11 mol) en metanol (500 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (48 g, 0,22 mol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro (31,9 g, 100 %).

RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,44 (s, 18H), 3,10 (m, 4H), 3,63 (m, 1H).

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido (3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-propil)-carbámico:

- 5 A una solución de dimetilsulfóxido (25,2 ml, 0,36 mol) en cloruro de metileno (357 ml) a -78°C (hielo seco/acetona) se añadió una solución de cloruro de oxalilo (20 ml, 0,23 mol) en cloruro de metileno (115 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min en una atmósfera de N_2 , después se añadieron una solución de éster *terc*-butilico del ácido (3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (31,9 g, 0,11 mol) en cloruro de metileno (300 ml) y trietilamina (75 ml, 0,54 mol). La reacción se agitó durante 16 horas, dejando que la reacción se calentara hasta
- 10 temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillento. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 3:7, v/v) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco (28 g, 88 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (s, 18H), 4,04 (m, 4H), 5,19 (s, 1H).

Preparación de éster etílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enoico:

- 20 A una solución de éster *terc*-butilico del ácido (3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-propil)-carbámico (28 g, 97,0 mmol) disuelto en benceno (350 ml) se añadió (carbetoxtimetileno)-trifenil fosforano (89 g, 0,26 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 45°C , en una atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 1:3, v/v) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillento (26 g, 75 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 18H), 1,59 (s, 3H), 3,90 (d, 2H, $J = 4,75\text{ Hz}$), 4,11 (m, 4H), 5,35 (m, 2H), 5,87 (s, 1H).

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido [2-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-but-2-enil]-carbámico

- 30 A una solución de éster etílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enoico (7,0 g, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano (195 ml), a una temperatura de reacción de -78°C (hielo seco/acetona) se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en CH_2Cl_2 , 59 ml, 59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas en una atmósfera de N_2 . La reacción se inactivó con una solución saturada de tetrahidrato de tartrato sódico (300 ml), se agitó vigorosamente hasta que las capas se aclararon y después se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 1:1, v/v) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (5,90 g, 96 %).
- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 18H), 3,72 (s, 4H), 4,18 (t, 2H), 4,76 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,96 (t, 1H).

Preparación de 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enil éster del ácido metanosulfónico

- 40 A una solución de éster *terc*-butilico del ácido [2-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-but-2-enil]-carbámico (9,13 g, 29 mmol) en diclorometano (290 ml), a una temperatura de reacción de 0°C se añadió trietilamina (8,1 ml, 58 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,24 ml, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min en una atmósfera de N_2 , después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (250 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (11,0 g, 93 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 18H), 3,03 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 4,92 (d, 1H, $J = 4,75\text{ Hz}$), 5,01 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,66 (t, 1H).

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enil]-N-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico:

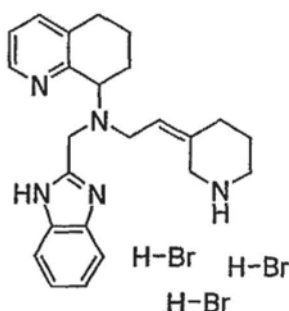
- 50 A una solución de 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enil éster del ácido metanosulfónico (5,2 g, 13,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió yoduro potásico (1,1 g, 6,6 mmol), diisopropiletilamina (2,3 ml, 13,2 mmol), y una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[[5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (5,0 g, 13,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de N_2 . Una solución de 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-but-2-enil éster del ácido metanosulfónico (5,2 g, 13,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en cloruro de metileno (200 ml), y se diluyó con NaCl saturado (200 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (6,3 g, 70 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 18H), 2,10 (m, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,29 (m, 3H), 5,21 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

Preparación de 3-aminometil-N-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N-(S)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina

- 65

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)-but-2-enil]-N-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico disuelto en ácido acético saturado con HCl (35 ml) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La solución se añadió gota a gota a éter dietílico (550 ml) para producir un precipitado con tropezones de color blanco. El sólido de color blanco se aisló mediante filtración por succión en una corriente estable de nitrógeno, se lavó con éter dietílico y se secó a 40 °C al vacío durante una noche (3,8 g, 71 %). RMN ¹H (D₂O) δ 1,79 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,76 (m, 5H), 4,49 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H, J = 8,77, 3,95 Hz), 7,62 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 8,41 (d, 1H, J = 7,45 Hz), 8,83 (d, 1H, J = 5,7 Hz); RMN ¹³C δ (D₂O) 20,32, 27,61, 37,09, 42,34, 46,68, 48,93, 59,29, 114,32, 126,01, 126,98, 128,73, 131,22, 136,30, 139,63, 140,36, 148,08, 150,73. EN-EM m/z 377 (M + H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₈N•3,93HCl•2,16H₂O•0,46(C₂H₄O₂): C, 46,96; H, 6,55; N, 14,44; Cl, 23,74. Encontrado: C, 46,97; H, 6,67; N, 14,31; Cl, 23,75.

Ejemplo 161



COMPUESTO 161: Preparación de (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(2-piperidin-3-ilideno-etil)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il)-amina (sal bromhidrato).

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1,9169 g, 9,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió Peryodinano de Dess-Martin (4,8470 g, 11,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron CH₂Cl₂ (75 ml), NaHCO₃ saturado (100 ml) y tiosulfato sódico acuoso al 20 % (100 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 75 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (4:1 de hexanos-EtOAc) proporcionó 1,80 g (95 %) de éster *terc*-butílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,58 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,00 (s, 2H).

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (1,80 g, 9,0 mmol) en benceno (20 ml) se añadió (carbetoimetileno)-trifenilfosforano (4,72 g, 13,6 mmol) y se agitó a 65 °C durante 3,5 horas. La reacción se llevó a reflujo (80 °C) y se agitó durante 23 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y se concentró. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (6:1 de hexanos-EtOAc) proporcionó 0,4874 g (20 %) de éster *terc*-butílico del ácido *cis*-3-etoxicarbonilmetileno-piperidin-1-carboxílico en forma de cristales de color blanco. Se realizó un experimento de NOESY para determinar que producto era el isómero *cis* deseado. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,23-1,30 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,70-1,76 (m, 2H), 2,34 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,66 (s, 1H).

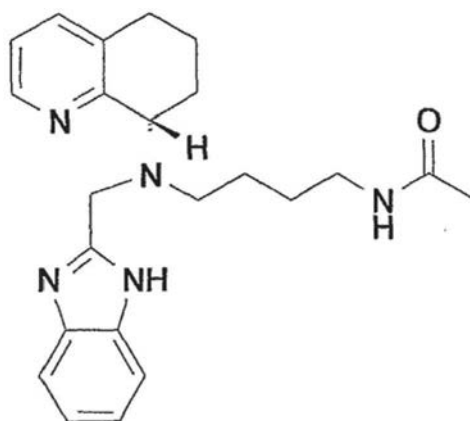
Una solución de éster *terc*-butílico del ácido *cis*-3-etoxicarbonilmetileno-piperidin-1-carboxílico (0,4701 g, 1,7 mmol) en CH₂Cl₂ (17 ml) se enfrió a -78 °C y se enjuagó con argón. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexanos (5,1 ml, 5,1 mmol) a esta solución, y la reacción se agitó a -78 °C durante 50 minutos. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas antes de enfriarse a 0 °C. Se añadió gota a gota tartrato de KNa acuoso saturado (sal de la Rochelle, 6 ml), y después se añadieron agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 de hexanos-EtOAc) proporcionó 0,1652 g (43 %) de éster *terc*-butílico del ácido *cis*-3-(2-hidroxi-etilideno)-piperidin-1-carboxílico. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 2H), 2,27 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,87 (s, 1H), 3,47 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,96 (s, 2H), 4,06-4,13 (m, 2H), 5,59 (s, 1H).

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido *cis*-3-(2-hidroxi-etilideno)-piperidin-1-carboxílico (0,1652 g, 0,7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -78 °C se añadió lentamente trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 0,9 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 0,1985 g (93 %) de éster *terc*-butílico del ácido *cis*-3-(2-metanosulfoniloxi-etilideno)-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite de color rosa pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 1,78 (s, 2H), 2,31 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,01 (s, 3H), 3,48 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,01 (s, 2H), 4,82 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 5,46 (t, 1H, J = 7,4 Hz).

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido *cis*-3-(2-metanosulfonilo-oxi-etilideno)-piperidin-1-carboxílico (0,1985 g, 0,6 mmol) en CH₃CN (6 ml) se añadió éster *terc*-butilico del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (0,2531 g, 0,6 mmol), yoduro potásico (0,0110 g, 0,06 mmol), y DIPEA (0,2 ml, 0,9 mmol) y se agitó a 60 °C durante 17 horas. Se añadieron NaHCO₃ saturado (15 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml) y se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (70:1:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) seguido de otra columna sobre gel de sílice (éter saturado con NH₄OH) proporcionó 0,1282 g (36 %) de éster *terc*-butilico del ácido *cis*-2-[[[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilideno)-etil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41-1,47 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,73 (s, 9H), 1,85-1,96 (m, 5H), 2,17 (s, 2H), 2,59-2,79 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 1H), 3,37-3,60 (m, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,38-4,62 (m, 2H), 5,21-5,30 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 3H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H), 8,39-8,40 (m, 1H).

Siguiendo el procedimiento general D, Se convirtió éster *terc*-butilico del ácido *cis*-2-[[[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilideno)-etil]-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil]-benzoimidazol-1-carboxílico (0,1282 g, 0,2 mmol) en la sal bromhidrato, seguido de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio el **COMPUESTO 161** (0,1168 g, 87%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) 1,12-1,21 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 3H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,98-2,24 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 2H), 3,07-3,24 (m, 2H), 3,46-3,65 (m, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,49-4,61 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 7,61-7,62 (m, 2H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,86 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 4,8 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,36, 20,63, 23,60, 27,63, 30,03, 31,84, 43,82, 44,67, 48,82, 61,29, 114,22, 125,97, 126,29, 127,06, 130,93, 132,83, 139,48, 140,66, 148,09, 150,93, 151,83. EN-EM *m/z* 388 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₂₉N₅•3,0HBr•2,3H₂O: C, 42,92; H, 5,49; N, 10,43; Br, 35,69. Encontrado: C, 43,20; H, 5,38; N, 10,03; Br, 35,92.

Ejemplo 162

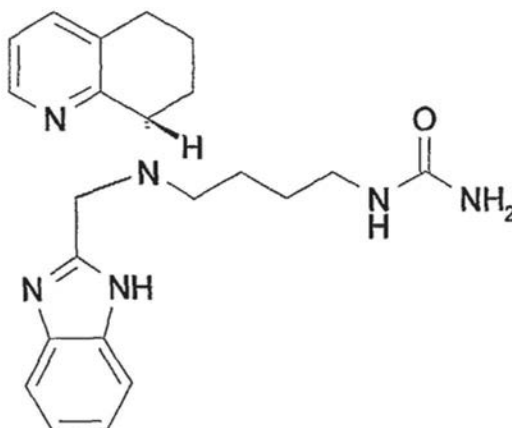


COMPUESTO 162: Preparación de N-[4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil]-acetamida (base libre).

Preparación del **COMPUESTO 162:**

Se disolvió N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (500 mg, 1,43 mmol) en acetato de etilo (10 ml) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución resultante de color amarillo/naranja se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:5:5, v/v/v) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido (56 mg, 10 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,37-1,45 (m, 4H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,87-1,90 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 1H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,97 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,02 (m, 1H), 4,08 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 5,48 (t a, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,44 (d, 1H, J = 6,0), 7,53 (s a, 2H), 8,58 (d, 1H, J = 3,0 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,61, 23,60, 24,24, 26,10, 27,26, 29,51, 39,47, 49,82, 50,69, 62,46, 115,26, 122,08, 122,69, 135,10, 137,92, 146,92, 156,89, 157,84, 170,47. EN-EM *m/z* 392 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₅O•0,7H₂O: C, 68,36; H, 7,58; N, 17,33. Encontrado: C, 68,45; H, 7,47; N, 17,25.

Ejemplo 163

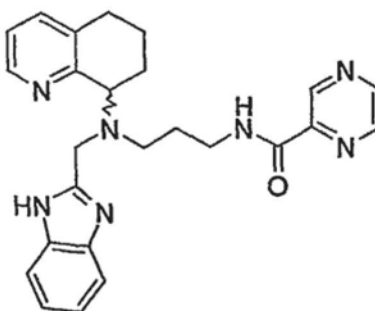


- 5 **COMPUESTO 163:** Preparación de {4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-aminobutil]-urea (base libre).

Preparación del COMPUESTO 163:

- 10 En un matraz purgado con nitrógeno, se disolvió *N'*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina (208 mg, 0,60 mmol) en *iso*-propanol (4 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió isocianato de trimetilsililo (113 μ l, 0,83 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de color amarillo resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 90:5:5, v/v/v) proporcionó el producto as un sólido de color blanco (167 mg, 71 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,37-1,45 (m, 4H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,88-1,92 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 1H), 2,96-3,00 (m, 2H), 3,95 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 4,03 (m, 1H), 4,04 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 4,47 (s, 2H), 5,20 (t a, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,43 (d, 1H, *J* = 7,5), 7,53 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 21,51, 24,18, 25,88, 27,64, 29,50, 40,34, 49,67, 50,99, 62,64, 111,64, 119,13, 122,19, 122,74, 135,23, 137,99, 146,95, 156,64, 157,78, 159,33. EN-EM *m/z* 393 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₂₈N₆O•0,15CH₂Cl₂: C, 65,65, H, 7,04; N, 20,74. Encontrado: C, 65,56; H, 7,26; N, 20,90.
- 15
- 20

Ejemplo 164



- 25 **COMPUESTO 164:** Preparación de {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido pirazin-2-carboxílico.

- 30 Preparación de (3-hidroxi-propil)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico:

A una solución de 3-amino-1-propanol (1,20 ml, 15,7 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) se añadió ácido 2-pirazincarboxílico (1,99 g, 16,0 mmol), DIPEA (5,6 ml, 32,1 mmol), HOBT (2,61 g, 19,3 mmol) y EDC HCl (3,70 g, 19,3 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 14,5 horas, después se diluyó con salmuera (25 ml). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y CHCl₃ (50 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 19:1:0,1) dio la amida en forma de un sólido de color blanco (1,94 g, 10,7 mmol, 68 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,83 (quint., 2H, *J* = 5,9 Hz), 3,03 (s a, 1H), 3,61-3,74 (m, 4H), 8,12 (s a, 1H), 8,53 (dd, 1H, *J* = 2,4, 1,5 Hz), 8,75 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 9,40 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz).

35

40

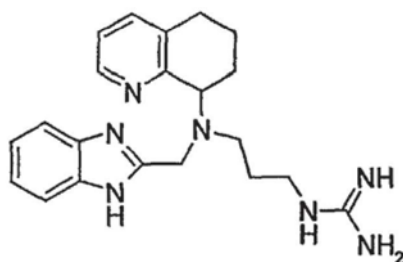
Preparación de (3-oxo-propil)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico:

A una solución de la amida (184 mg, 1,02 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (468 mg, 1,10 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 % (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml), se agitó vigorosamente durante 15 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida, dando el aldehído en bruto en forma de un sólido de color naranja (143 mg, 0,80 mmol, 78 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,85 (quint., 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,77 (c, 2H, $J = 6,0$ Hz), 8,16 (s a, 1H), 8,50 (dd, 1H, $J = 2,4, 1,5$ Hz), 8,72 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 9,35 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 9,83 (s, 1H).

Preparación del COMPUESTO 164:

Una solución del aldehído (140 mg, 0,78 mmol) y (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina (201 mg, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 (4,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (180 mg, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6,5 horas más, después se lavó con NaOH 1 M (10 ml x 2) y salmuera (10 ml). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 19:1:0,1) dio la amina terciaria en forma de una espuma de color amarillo (271 mg, 0,63 mmol, 85 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,60-2,10 (m, 5H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 2H), 3,41-3,59 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 3H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,45-7,63 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 8,31 (dd, 1H, $J = 2,1, 1,8$ Hz), 8,51 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 9,32 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 21,8, 23,5, 28,2, 29,6, 37,9, 48,5, 49,7, 62,0, 122,1, 122,6, 135,1, 137,8, 142,6, 144,8, 147,2, 147,4, 156,3, 157,7, 163,4. EN-EM m/z 442 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$: C, 65,07; H, 5,96; N, 20,99. Encontrado: C, 64,74; H, 6,10; N, 20,90.

Ejemplo: 165



COMPUESTO 165: Preparación de N-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-propil}-guanidina (sal bromhidrato)

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxipropil)-carbámico (0,60 g, 3,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (17 ml) se trató con reactivo de Dess-Martin (1,74 g, 4,1 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (30 ml) y se lavó con una solución acuosa al 20 % de tiosulfato sódico (15 ml), seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). Después, la fase acuosa combinada se extrajo con Et_2O (2 x 35 ml) y se lavó de nuevo con una solución al 20 % de tiosulfato sódico (30 ml), una solución saturada de NaHCO_3 (25 ml), y salmuera (25 ml). Después, el componente orgánico se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido (3-oxopropil)-carbámico en forma de un aceite incoloro (0,54 g, 91 %).

Usando el Procedimiento general B, se agitaron (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,69 g, 2,5 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (3-oxopropil)-carbámico (0,54 g, 3,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,95 g, 4,5 mmol) a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 (13 ml) durante 18 horas. Esto produjo, después de tratamiento y cromatografía en columna (5:0,5:94,5 de $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), una mezcla del producto alquilado deseado más producto que contenía un grupo de éster acetilborónico coordinado con el benzimidazol (1,31 g, exceso). Este se recogió para llevarlo a la siguiente reacción.

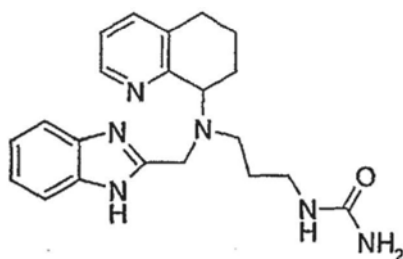
Una solución los compuestos anteriores (1,31 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (20 ml) durante 2 horas. La solución se enfrió a 0°C y se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml). Después, se añadió lentamente una solución acuosa 10 N de NaOH (5 ml) hasta que el contenido de ácido se neutralizó y la solución se hizo básica ($\text{pH} > 9$). Después, las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar, después de cromatografía en columna (10:1:89 de $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), *N*-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-propano-1,3-diamina en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (0,57 g, 68 %, 2 etapas). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,55-1,85 (m, 3H), 2,10 (a, 1H), 2,25 (c, 1H, $J = 13,5$ Hz), 2,54 (t, 1H, $J = 12,0$ Hz), 2,65 (a, 1H), 2,79 (a, 4H), 3,31 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 3,98 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,00 - 4,25 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,57 (a, 2H), 8,42 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 9,35 (a, 2H).

La amina anterior (0,14 g, 0,43 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido

(*tert*-butoxicarbonilimino-pirazol-1-ilmetil)-carbámico (0,13 g, 0,39 mmol) se disolvieron en THF (0,4 ml) y se agitaron durante 5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió CH₂Cl₂ (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 15 % de NaOH (5 x 5 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía en columna (2:0,5:97,5 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂), el aducto de guanidina diprotectada con BOC en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,18 g, 73 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,66 (m, 3H), 1,85 - 2,10 (m, 2H), 2,18 (a, 1H), 2,50 - 2,85 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,17 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,13 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,06 (a, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

Usando el procedimiento general D: El material anterior (176 mg, 0,29 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 165** (152 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,69 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,98 (c, 1H, J = 12,0 Hz), 2,15 (a, 1H), 2,34 (a, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,97 (d a, 2H, J = 4,5 Hz), 3,01 (m, 2H), 4,32 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,48 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 4,8 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,40, 20,49, 27,49, 27,67, 39,10, 48,31, 49,21, 60,60, 114,30 (2C), 126,00, 126,96 (2C), 131,05, 139,41, 140,69 (2C), 148,14, 151,13, 151,51, 156,93. EN-EM *m/z* 378 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₇N₇•3,1HBr•1,5H₂O•0,2C₄H₁₀O: C, 39,07; H, 5,28; N, 14,63; Br, 36,96. Encontrado: C, 39,20; H, 5,41; N, 14,69; Br, 36,85.

Ejemplo 166

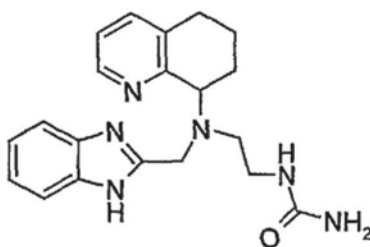


COMPUESTO 166: Preparación de {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-propil}-urea (sal bromhidrato)

Una solución de N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-propano-1,3-diamina (0,14 g, 0,42 mmol - véase preparación de N-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-propil}-guanidina) en isopropanol (2,8 ml) se trató con isocianato de trimetilsililo (80 µl, 0,58 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 horas y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía en columna con gel de sílice (5:1:94 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂), la urea deseada (37 mg, 23 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,57 (m, 1H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 2,06 (a, 1H), 2,26 (a, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,70 - 3,00 (m, 4H), 3,38 (a, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,50 (a, 2H, NH₂), 6,95 (a, 1H, NH), 7,18 (m, 3H), 7,46 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,45 - 7,70 (a, 2H), 8,55 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

Usando el procedimiento general D: El material anterior (37 mg, 0,10 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 166** (45 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,61 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 2,04 (c, 1H, J = 10,8 Hz), 2,18 (m, 1H), 2,36 (a, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 4,34 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,50 (m, 1H), 4,50 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,28, 20,37, 27,62, 28,54, 37,60, 48,22, 49,16, 60,38, 114,22 (2C), 125,88, 126,90 (2C), 130,95, 139,32, 140,58 (2C), 148,02, 151,28, 151,56, 161,67. EN-EM *m/z* 379 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₆N₆O•2,8HBr•1,6H₂O: C, 39,79; H, 5,09; N, 13,26; Br, 35,30. Encontrado: C, 40,13; H, 5,12; N, 12,91; Br, 35,09.

Ejemplo 167



COMPUESTO 167: Preparación de {2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-etil}-urea (sal bromhidrato)

A una solución de 3-aminopropano-1,2-diol (9,92 g, 109 mmol) en THF (350 ml) y H₂O (15 ml) se añadió dicarbonato

de di- *terc*-butilo (25,0 g, 114 mmol). La solución se dejó en agitación durante 16 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (200 ml), y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Esto dio, después de una purificación a través de un lecho de gel de sílice (1:99 de MeOH/CH₂Cl₂ aumentando a 4:96 de MeOH/CH₂Cl₂), éster *terc*-butilico del ácido (2,3-dihidroxi-propil)-carbámico (20,2 g, 97 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 3,11 (a, 1H, OH), 3,25 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 5,03 (a, 1H, NH).

Una solución del compuesto anterior (0,28 g, 1,5 mmol) en agua (5 ml) se trató con peryodato sódico (0,29 g, 1,4 mmol), agitando durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar éster *terc*-butilico del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (0,17 g, 73 %).

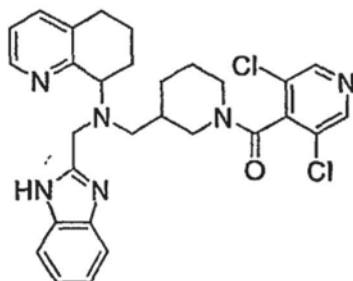
Usando el Procedimiento general B, se agitaron (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,11 g, 0,41 mmol), éster *terc*-butilico del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (0,17 g, 1,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,17 g, 0,82 mmol) a temperatura ambiente en CH₂Cl₂ (3 ml) durante 18 horas. Esto produjo, después de tratamiento y cromatografía en columna (2:0,5:97,5 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂), éster *terc*-butilico del ácido {2-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-etil}-carbámico (0,17 g, 100 %) que se usó en la siguiente reacción.

Una solución del compuesto anterior (0,17 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml) durante 2 horas. Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) y la solución se basificó a pH > 9 con una solución acuosa saturada al 15 % de NaOH (3 ml). Después, las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-etano-1,2-diamina (0,10 g, 76 %, 2 etapas). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,65-1,95 (m, 3H), 2,02 (a, 1H), 2,25 (a, 1H), 2,60 - 2,90 (m, 5H), 4,05 (m, 2H), 4,17 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,14 (m, 3H), 7,42 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,58 (a, 2H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

Una solución de N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-etano-1,2-diamina (0,10 g, 0,31 mmol) en isopropanol (2 ml) se trató con isocianato de trimetilsililo (60 µl, 0,44 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 horas y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía en columna con gel de sílice (2:0,5:97,5 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂), {2-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-etil}-urea (67 mg, 59 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,68 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (a, 1H), 2,23 (a, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,82 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,07 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,18 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,43 (a, 2H, NH₂), 6,00 (a, 1H, NH), 7,18 (m, 3H), 7,46 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,45 - 7,70 (a, 2H), 8,55 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

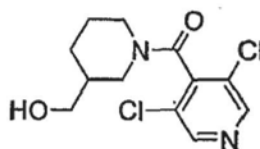
Usando el procedimiento general D: El material anterior (67 mg, 0,18 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 167** (88 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,83 (m, 1H), 2,02 (c, 1H, J = 12,8 Hz), 2,15 (m, 1H), 2,36 (a, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,90 - 3,10 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 4,29 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,47 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 5,1 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,41, 20,47, 27,72, 38,81, 47,77, 52,14, 60,29, 114,33 (2C), 125,89, 126,99 (3C), 131,03, 139,61, 140,71, 147,92, 150,93 (2C), 161,79. EN-EM *m/z* 365 (M+H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₄N₆O•2,8HBr•1,8H₂O•0,3C₄H₁₀O: C, 39,44; H, 5,21; N, 13,02; Br, 34,65. Encontrado: C, 39,33; H, 5,09; N, 12,93; Br, 34,72.

Ejemplo 168



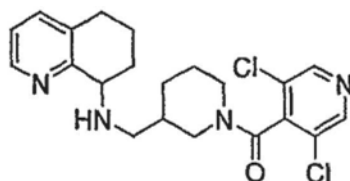
COMPUESTO 168: Preparación de (3-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanona

Preparación de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona:



A una suspensión de ácido 3,5-dicloroisonicotínico (250 mg, 1,30 mmol) en CH_2Cl_2 (6,5 ml) se añadió DMF (cat.) y cloruro de oxalilo (0,45 ml, 5,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió THF (2 ml), Et_3N (0,27 ml, 1,9 mmol), y una solución de 3-piperidinmetanol (150 mg, 1,30 mmol) en THF (4,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y salmuera (30 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y NaHCO_3 saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite en bruto. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio un aceite de color amarillo (mezcla de isómeros) (147 mg, 39 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,28-1,96 (m, 4H), 2,89-3,26 (m, 3H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,50-3,72 (m, 2H), 4,29-4,56 (m, 1H), 8,54 (m, 2H).

Preparación de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-{3-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-metanona:



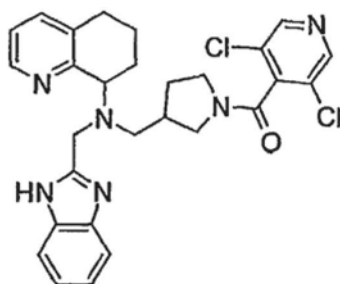
A una solución de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona (147 mg, 0,508 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (226 mg, 0,533 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, la mezcla se lavó con NaOH 1 N (ac) (2 x 10 ml), después se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro (121 mg, 83 %).

Usando el Procedimiento general A: A una solución agitada del aldehído anterior (121 mg, 0,421 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamina (75 mg, 0,51 mmol) en 4:1 de MeOH /ortoformiato de trimetilo (4,2 ml) se añadió NaBH_3CN (106 mg, 1,69 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 21 h. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (150:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio un aceite incoloro (mezcla de isómeros) (66 mg, 37 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,24-3,79 (m, 17H), 4,48-4,67 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 8,24-8,52 (m, 3H).

Una mezcla de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-{3-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-piperidin-1-il}-metanona (63 mg, 0,15 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometilbencimidazol-1-carboxílico (60 mg, 0,22 mmol), yoduro potásico (1 mg, 0,006 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,30 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h. Se añadió NaHCO_3 saturado (ac) (10 ml), y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 12 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (300:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio una espuma de color amarillo (79 mg).

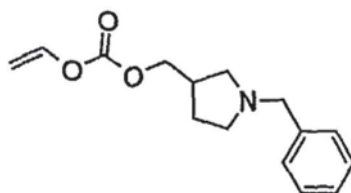
Una solución de la amina anterior (79 mg) en 1:1 de $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml) y se lavó con NaOH 1 N (ac) (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el **COMPUESTO 168** en forma de una espuma de color amarillo (mezcla de isómeros) (72 mg, 87 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,25-4,76 (m, 20H), 7,12-8,64 (m, 9H); RMN^{13}C (CDCl_3) δ 21,37, 21,47, 21,75, 22,83, 23,51, 23,87, 24,06, 24,20, 24,87, 25,26, 26,90, 27,18, 27,61, 27,94, 29,03, 29,24, 29,45, 29,68, 34,12, 34,54, 34,85, 35,53, 38,16, 38,69, 39,37, 42,30, 42,38, 44,48, 45,57, 46,22, 47,05, 47,23, 48,61, 49,61, 49,83, 49,97, 51,06, 51,39, 52,89, 53,11, 55,30, 59,44, 61,61, 61,85, 62,03, 64,04, 64,26, 111,28, 118,80, 121,66, 121,74, 122,29, 128,10, 128,18, 128,35, 128,52, 128,60, 128,68, 134,61, 137,35, 137,48, 142,26, 142,43, 146,49, 146,74, 146,99, 147,39, 147,59, 147,63, 155,48, 155,70, 156,11, 156,74, 156,90, 157,23, 161,08, 161,20. EN-EM m/z 550 (M^+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{Cl}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{C}_6\text{H}_{14}$: C, 59,47; H, 5,69; N, 13,55; Cl, 17,15. Encontrado: C, 59,62; H, 5,39; N, 13,51; Cl, 16,92.

Ejemplo 169



- 5 **COMPUESTO 169:** Preparación de (3-((1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino)-metil)-pirrolidin-1-il)-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanona

Preparación de vinil éster de 1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil éster del ácido carbónico:



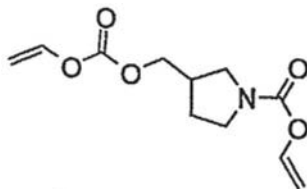
10

- Una solución de (1-bencil-pirrolidin-3-il)-metanol (preparada como se describe por Y.-H. Wu y R. F. Feldkamp, Pyrrolidines I, 1961, 26, 1519-1524) (455 mg, 2,38 mmol) y cloroformiato de vinilo (0,40 ml, 4,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, después se concentró al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂) dio un aceite de color amarillo (440 mg, 71 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,84 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 3,03 (m, 5H), 4,01 (s a, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,61 (dd, 1H, J = 6,2, 2,3 Hz), 4,93 (dd, 1H, J = 14, 2,1 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 14, 6,3 Hz), 7,41 (m, 3H), 7,53 (m, 2H).

15

Preparación de vinil éster del ácido 3-viniloxicarboniloximetil-pirrolidin- 1-carboxílico:

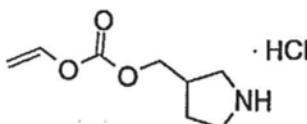
20



- Una solución de vinil éster de 1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil éster del ácido carbónico (440 mg, 1,68 mmol) y cloroformiato de vinilo (0,30 ml, 3,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 h, después se concentró al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexanos) dio un aceite de color amarillo (335 mg, 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,68-1,85 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,55-3,72 (m, 2H), 4,11-4,28 (m, 2H), 4,45 (dd, 1H, J = 6,3, 1,5 Hz), 4,61 (m, 1H), 4,78 (dd, 1H, J = 14, 1,5 Hz), 4,94 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 14, 6,3 Hz).

25

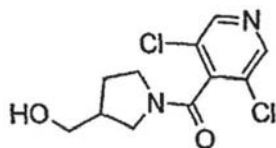
- 30 Preparación de clorhidrato de vinil éster de pirrolidin-3-ilmetil éster del ácido carbónico:



- Se disolvió vinil éster del ácido 3-viniloxicarboniloximetil-pirrolidin-1-carboxílico (335 mg, 1,39 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), y se pasó gas de HCl(g) a través de la solución durante 2 minutos, después la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se calentó a reflujo durante 15 minutos, después se concentró al vacío para dar un aceite incoloro (284 mg, 99 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,78-1,91 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H, J = 12, 7,8 Hz), 3,25-3,51 (m, 3H), 4,19-4,33 (m, 2H), 4,62 (dd, 1H, J = 6,2, 2,0 Hz), 4,89 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H, J = 14, 6,0 Hz).

35

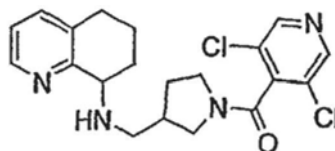
40

Preparación de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona:

- 5 A una suspensión de ácido 3,5-dicloroisonicotínico (267 mg, 1,39 mmol) en CH_2Cl_2 (7,0 ml) se añadió DMF (cat.) y cloruro de oxalilo (0,49 ml, 5,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió THF (4 ml), Et_3N (0,58 ml, 4,2 mmol), y una solución de clorhidrato de vinil éster de pirrolidin-3-ilmetil éster del ácido carbónico (284 mg, 1,37 mmol) en THF (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y salmuera (30 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y NaHCO_3 saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, y se secó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (315 mg).

- 15 A una solución de la amida en bruto anterior (315 mg) en MeOH (10 ml) se añadió NaOH 10 N (ac) (1,0 ml, 10 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (15 ml), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 15 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio un aceite de color amarillo (mezcla de isómeros) (172 mg, 46 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,44-4,24 (m, 10H), 8,54 (s, 2H).

- 20 Preparación de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-{3-[(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-metanona:



- 25 A una solución de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona (172 mg, 0,625 mmol) en CH_2Cl_2 (6,3 ml) se añadió peryodinanato de Dess-Martin (278 mg, 0,655 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos, la mezcla se lavó con NaOH 1 N (ac) (2 x 10 ml), después se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo (163 mg, 95 %).

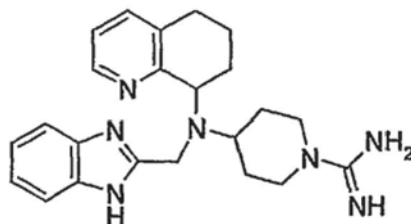
- 30 Usando el Procedimiento general A: A una solución agitada del aldehído anterior (163 mg, 0,597 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamina (106 mg, 0,715 mmol) en 4:1 de MeOH/ortoformiato de trimetil (6,0 ml) se añadió NaBH_3CN (150 mg, 2,39 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 15 h. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (150:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio un aceite de color amarillo (mezcla de isómeros) (86 mg, 36 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,57-3,96 (m, 16H), 7,06 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,51 (m, 2H).

- 35 Una mezcla de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-{3-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-metanona (85 mg, 0,21 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometilbencimidazol-1-carboxílico (84 mg, 0,31 mmol), yoduro potásico (2 mg, 0,01 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,073 ml, 0,42 mmol) en acetonitrilo (4,2 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h. Se añadió NaHCO_3 saturado (ac) (10 ml), y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 12 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (300:5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio un aceite de color amarillo (124 mg).

- 45 Una solución de la amina anterior (124 mg) en 1:1 de TFA/ CH_2Cl_2 (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml) y se lavó con NaOH 1 N (ac) (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el **COMPUESTO 169** en forma de una espuma de color amarillo (mezcla de isómeros) (94 mg, 84 %). RMN^1H (CDCl_3) δ 1,09-4,27 (m, 18H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,43-7,61 (m, 3H), 8,11-8,73 (m, 3H); RMN^{13}C (CDCl_3) δ 21,37, 23,37, 23,73, 27,80, 28,27, 28,71, 29,16, 36,35, 37,82, 38,65, 44,13, 45,13, 45,41, 45,77, 49,18, 49,44, 49,62, 50,06, 50,50, 52,37, 52,89, 53,12, 53,45, 61,92, 62,01, 62,38, 62,55, 121,80, 122,37, 122,55, 122,65, 128,04, 128,41, 134,35, 134,67, 134,90, 137,41, 137,59, 137,70, 142,99, 146,05, 146,59, 147,44, 147,68, 147,77, 155,73, 155,86, 156,56, 157,01, 161,03, 161,31. EN-EM m/z 536 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{Cl}_2\text{O} \cdot 0,1\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 1,1\text{H}_2\text{O} \cdot 0,1\text{C}_6\text{H}_{14}$: C, 60,22; H, 5,60; N, 14,68; Cl, 13,63. Encontrado: C, 60,11; H, 5,39; N, 14,42; Cl, 13,85.

55

Ejemplo 170



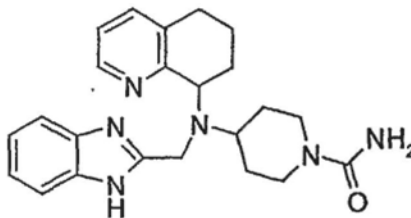
5 **COMPUESTO 170:** Preparación de 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-piperidin-1-carboxamida (sal bromhidrato)

Usando el Procedimiento general B, Se agitaron éster *terc*-butílico del ácido [terc-butoxicarbonilimino-(4-oxo-piperidin-1-il)-metil]-carbámico (490 mg, 1,43 mmol), (5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amina (210 mg, 1,43 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (450 mg, 2,14 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (4 ml) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna (2:0,5:97,5 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂), éster *terc*-butílico del ácido {terc-butoxicarbonilimino-[4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-piperidin-1-il]-metil]-carbámico en forma de un sólido de color blanco (560 mg, 82 %).

A una solución de la amina secundaria anterior (560 mg, 1,18 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 2-clorometilbenzimidazol-1-carboxílico (470 mg, 1,77 mmol), y yoduro potásico (10 mg, 0,06 mmol) en CH₃CN anhidro (12 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,35 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía radial con gel de sílice (NH₃ saturado/Et₂O). Esto dio éster *terc*-butílico del ácido 2-[[[1-(terc-butoxicarbonilimino-terc-butoxicarboniliminometil)-piperidin-4-il]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-metil]-benzimidazol-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo pálido (336 mg, 40 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,62 (a, 3H), 1,66 (s, 9H), 1,77 (m, 3H), 2,03 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,90 (t a, 2H, J = 12,0 Hz), 3,15 (t a, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,85 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 10,09 (s, 1H, NH).

Usando el procedimiento general D: Una porción del material anterior (75 mg, 0,11 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 170** (58 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,60 - 2,00 (m, 4H), 2,05 - 2,25 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,90 - 3,15 (m, 5H), 3,86 (m, 2H), 4,42 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,53 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,70-7,85 (m, 3H), 8,26 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 5,4 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,69, 23,95, 27,54, 29,01, 30,59, 43,81, 45,51, 45,58, 58,32, 58,71, 114,24 (2C), 125,85, 127,01 (2C), 131,02, 139,19, 140,53 (2C), 148,02, 151,32, 151,75, 156,21. EN-EM *m/z* 404 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₇•3,0HBr•2,0H₂O: C, 40,49; H, 5,32; N, 14,37; Br, 35,13. Encontrado: C, 40,57; H, 5,33; N, 14,15; Br, 35,25.

Ejemplo 171



40 **COMPUESTO 171:** Preparación de amida del ácido 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico (sal bromhidrato)

Se disolvió 4-hidroxipiperidina (2,58 g, 25,5 mmol) en THF (100 ml) y se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,57 g, 25,5 mmol) y se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó en la siguiente reacción.

Una solución del alcohol anterior (0,79 g, 3,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con tamices moleculares (1,95 g), óxido de *N*-metilmorfolina (0,69 g, 5,9 mmol), y TPAP (0,14 g, 0,40 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se filtró a través de un lecho de sílice gel, eluyendo con Et₂O. Después, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el éster *terc*-butílico del ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico deseado

(0,69 g, 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H), 2,44 (t, 4H, J = 7,0 Hz), 3,72 (t, 4H, J = 7,0 Hz).

Usando el Procedimiento general B, Se agitaron éster *terc*-butilico del ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico (0,69 g, 3,4 mmol), (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,51 g, 3,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,10 g, 5,2 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (20 ml) durante 16 horas para producir, después de tratamiento y cromatografía en columna con gel de sílice (5:0,5:94,5 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂), éster *terc*-butilico del ácido 4-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,00 g, 87 %).

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (1,00 g, 3,0 mmol), éster *terc*-butilico del ácido 2-clorometil-bencimidazol-1-carboxílico (1,20 g, 4,5 mmol), y yoduro potásico (25 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,0 mmol) y se agitó a 40 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (2:0,5:97,5 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂). Esto proporcionó éster *terc*-butilico del ácido 2-[(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-metil]-bencimidazol-1-carboxílico en forma de un sólido de color naranja claro (0,50 g, 30 %).

Una solución del compuesto anterior (0,50 g, 0,9 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml) durante 1 hora. Se añadió CH₂Cl₂ (20 ml) y la solución se basificó a pH > 9 con una solución acuosa saturada al 15 % de NaOH (10 ml). Se añadió salmuera (20 ml) para aliviar la emulsificación. Después, las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,32 g, 100 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,35 (m, 1H), 1,50-1,75 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,05 (a, 1H), 2,23 (a, 1H), 2,40-2,65 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,43 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,44 (a, 1H), 7,67 (a, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

Una solución de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina (0,16 g, 0,43 mmol) en isopropanol (3 ml) se trató con isocianato de trimetilsililo (81 µl, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 horas y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de cromatografía en columna con gel de sílice (5:0,5:94,5 de MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂), amida del ácido 4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico (112 mg, 66 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (m, 1H), 1,60 - 1,95 (m, 5H), 2,02 (a, 1H), 2,24 (a, 1H), 2,60 - 2,80 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,70 (a, 1H), 4,03 (a, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,39 (a, 2H, NH₂), 7,18 (m, 3H), 7,45 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,66 (a, 2H), 8,59 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

Usando el procedimiento general D: El material anterior (105 mg, 0,26 mmol) se convirtió en la sal bromhidrato para proporcionar el **COMPUESTO 171** (107 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (D₂O) δ 1,56 (dct, 2H, J = 2,1, 12,0 Hz), 1,82 (a, 2H), 2,14 (a, 3H), 2,42 (a, 1H), 2,77 (t a, 2H, J = 12,3 Hz), 2,97 (a, 3H), 3,92 (a t, 2H, J = 17,1 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,54 (m, 1H), 4,57 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,59 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (D₂O) δ 20,71, 23,89, 27,55, 29,45, 31,09, 43,98 (3C), 58,88, 58,97, 114,21 (2C), 125,83, 127,03 (2C), 130,90, 139,11, 140,49 (2C), 148,02, 151,55, 151,96, 160,13. EN-EM *m/z* 405 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₈N₆O•3,0HBr•1,3H₂O•0,3C₄H₁₀O: C, 41,95; H, 5,32; N, 12,13; Br, 34,60. Encontrado: C, 42,08; H, 5,30; N, 12,19; Br, 34,52.

Ejemplos de eficacia:

Ensayo para inhibición de la replicación de VIH-1 (NL4.3) en PBMC

Se realizó inhibición de ensayos de replicación de VIH-1 NL4.3 en PBMC (células mononucleares de sangre periférica) como se ha descrito previamente (De Clercq *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci, 1992, 89, 5228-5290, De Clercq *et al.*, Antimicrob. Chemother, 1994, 38, 668-674, Schols, D. *et al.*, J. Exp. Med. 1997, 186, 1383-1388). Brevemente, se aislaron PBMC de donantes sanos por centrifugación en gradiente de densidad y se estimularon con PHA a 1 µg/ml (Sigma Chemical Co., Bornem, Bélgica) durante 3 días a 37 °C. Las células activadas (blastos estimulados por PHA) se lavaron tres veces con PBS, y se realizaron infecciones víricas como se describe en Cocchi *et al.* (Science 1995, 270, 1811-1815). Se cultivaron blastos estimulados por PHA infectados por VIH o infectados con simulación en presencia de 25 U/ml de IL-2 y diversas concentraciones de compuestos de ensayo. El sobrenadante se recogió los días 6 y 10, y se analizó el antígeno principal de VIH-1 en el sobrenadante de cultivo por el kit de ELISA p24 (DuPont-Merck Pharmaceutical Co, Wilmington, DE). La concentración inhibidora al 50 % (CI₅₀) se definió como la concentración de compuesto de ensayo requerida para inhibir la producción de antígeno p24 en 50 %.

Cuando se ensayaron en el ensayo descrito anteriormente, muchos compuestos de la invención mostraron CI₅₀ en el intervalo de 5 nM-5,5 nM.

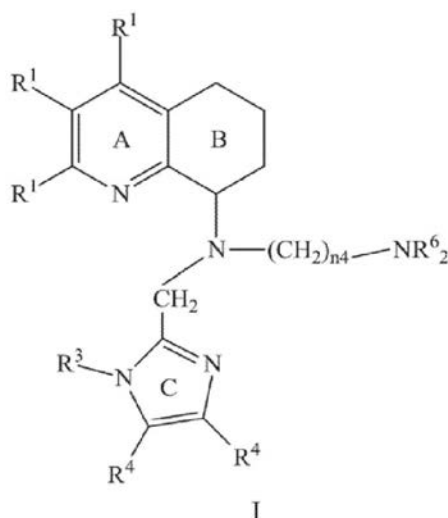
Ensayo para inhibición de flujo de Ca inducido por SDF-1 α en células CEM

5 Se ensayó la inhibición del flujo de calcio inducido por SDF-1 usando células CCRF-CEM, una línea celular linfoblastoide T que expresa CXCR4. Se precargaron células CCRF-CEM (5×10^6 células/ml en medio RPMI 1640 que
10 contenía suero bovino fetal 2 %) con colorante indicador de calcio fluorescente Fluo-4 1 μ M y se incubaron a 37 °C durante 40 minutos. Las células cargadas se lavaron y resuspendieron en tampón que contenía HEPES 20 mM pH 7,4, solución salina equilibrada de Hanks IX (HBSS), albúmina de suero bovino 0,2 %, probenecid 2,5 mM y se sembraron en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a $3,5 \times 10^5$ células por pocillo. Las células se incubaron con el compuesto de
15 ensayo, o control de tampón, durante 15 minutos a 37 °C. Se estimuló el flujo de calcio por la adición de SDF-1 25 nM y se midió la fluorescencia usando un lector de placas de fluorescencia FLEXstation (Molecular Devices). Se añadió ionomicina 80 segundos después de la adición de SDF-1 para medir la carga de calcio total. Los compuestos se ensayaron a un intervalo de concentraciones de 2000-0,168 nM. Las mediciones de fluorescencia se normalizaron con respecto a controles no tratados. Se definió la concentración inhibidora al 50 % (valor CI_{50}) como la concentración de compuesto de ensayo requerida para inhibir el flujo de calcio inducido por SDF-1 en 50 % en relación con controles no tratados.

Cuando se ensayaron en el ensayo descrito anteriormente, los compuestos de la invención mostraron CI_{50} en el intervalo de 5 nM-5 μ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; e incluyendo cualquiera de las formas estereoisoméricas del mismo;

en la que n4 es 2-6;

cada R¹ es independientemente H, halo, alquilo (C₁₋₁₀), alcoxi (C₁₋₁₀), o CF₃;

10 R³ es H, alquilo (C₁₋₁₀), alqueno (C₂₋₁₀), arilalquilo (aril "C"₅₋₁₂-alquilo-C₁₋₆), o arilo ("C"₅₋₁₂);

cada R⁴ es independientemente H o alquilo (C₁₋₁₀), o los dos grupos R⁴ pueden tomarse junto con el anillo al que están unidos para formar un anillo fenilo; y

15 cada R⁶ es independientemente H, arilalquilo (aril "C"₅₋₁₂-alquilo-C₁₋₆), arilalco (arilalco "C"₅₋₁₂), o arilsulfonilo (arilsulfonilo "C"₅₋₁₂), en los que los restos arilo ("C"₅₋₁₂) de los mismos contienen opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que los dos grupos R⁴ pueden tomarse junto con el anillo al que están unidos para formar un anillo fenilo.

20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R⁶ es H.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 25 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-propano-1,3-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N²-piridin-2-ilmetil-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1-Metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 30 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-N-bencil-1,4-butanodiamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-piridin-2-ilmetil-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(1H-indol-3-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina-N-(2-piridinil)-sulfonamida;
 N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-pirimidin-2-ilmetil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 35 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(1H-indol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N-(4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil)-bencenosulfonamida;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 40 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1-Metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 45 N¹-(1-alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1-Alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1-isopropil-1H-imidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;

N^1 -(4-metil-1-propil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N^1 -(1-propil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N^1 -(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N^1 -(1-alil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
5 N^1 -(1-Alil-1H-imidazol-2-ilmetil)- N^1 -(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-butano-1,4-diamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en forma de una sal bromhidrato.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuestos de la reivindicación 7 en forma de una sal clorhidrato.

9. Un compuesto seleccionado entre grupo que consiste en:

N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-2-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
25 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-il-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-il-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(2-imidazol-1-il-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
30 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-[3-(1H-imidazol-2-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(3-piperidin-2-il-propil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
4-[(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butir aldehído aminoguanidinhidrazona;
1H-bencimidazol-2-ilmetil)-[3-(2H-pirazol-3-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-il)-butano-1,4-diamina;
35 (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(3-piridin-2-il-propil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(*cis*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
(*trans*-2-aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinlin-8-il-amina;
[3-(1-amino-ciclopropil)-propil]-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
40 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*cis*-1,4-diamina;
 N -[4-*cis*-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-ciclohexil]-2-cloro-benzamida;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4-diamina;
 N^1 -(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- N^2 -bencil-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
45 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -butil- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- N^2 , N^2 -dimetil-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)- N^2 -metil-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
 N -[4-*trans*-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-ciclohexil]-guanidina;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(1H-indol-3-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
50 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(piridin-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina;
1- N^1 -[*trans*-4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-ciclohexanil-N,N-dimetilformamidi
na;
55 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,4-diamina-N-(2-piridinil)-sulfon
amida;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(1H-indol-2-ilmetil)- N^1 -(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-ciclohexano-1,4- diamina;
cis-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
trans-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
60 N -(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)- N^1 -pirimidin-2-ilmetil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4-diami
na;
 N -(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-1-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4-diamina;
 N^1 -Alil-N-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-1-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4- diamina;
 N -(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-1-fenil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-*trans*-ciclohexano-1,4-di-amina;
65 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohex-2-eno-*trans*-1,4-diamina;
 N^1 -(1H-bencimidazol-2-ilmetil)- N^1 -(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohex-2-eno-*trans*-1,4-diamina;

- (Z)-N'-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina;
 2-[4-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-(E)-but-2-enil]-isoindol-1,3-diona;
 (Z)-N'-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina;
 N¹-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(E)-but-2-eno-1,4-diamina;
 5 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-in-1,4-diamina;
 3-Aminometil-N'-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina;
 (E)-2-aminometil-4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-but-2-en-1-ol;
 (Z)-2-aminometil-4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-but-2-en-1-ol;
 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-*trans*-1,2-diamina;
 10 N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-ciclohexano-1,3-diamina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-[2-(4-bencilamino-piperidin-1-il)-etil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina;
 [2-(4-amino-piperidin-1-il)-etil]-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina;
 4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butiramidina;
 N¹-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 15 [1-(2-Amino-etil)-ciclopropilmetil]-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-(ciclopropanil)-butan-4-il)-amina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-metil-but-2-en-4-il)-amina;
 N¹-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-il)-butano-1,4-diamina;
 20 N¹-(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(S)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-il-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-4-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(5,6,7,8-Tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 (Cis-2-Aminometil-ciclopropilmetil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amina;
 25 N-(2-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil)-*cis*-ciclopropilmetil)-3,5-dicloro-isonicotinamida;
 N-[(E)-2-aminometil-4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-but-2-enil]-3,5-dicloro-isonicotinamida;
 N-[(Z)-2-aminometil-4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-but-2-enil]-3,5-dicloro-isonicotinamida;
 30 3-Aminometil-N¹-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-but-2-eno-1,4-diamina;
 (1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-(2-piperidin-3-iliden-etil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina;
 (3-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanona;
 35 (3-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-metil)-pirrolidin-1-il)-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanona;
 4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-piperidin-1-carboxamidina;
 amida del ácido 4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;
 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N²-(5-nitro-piridin-2-il)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-etano-1,2-diamina;
 40 N¹-[5-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 1-N'-[4(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-aminobutano-N,N-dimetilformamidina;
 N-4-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butil)-guanidina;
 N-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-(1H-imidazol-2-il)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(N,N-dimetil-4-amino-but-1-il)-amina;
 45 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(N-alil-4-amino-but-1-il)-amina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(N-metil-4-amino-but-1-il)-amina;
 Ácido (2S)-2-amino-5-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-pentanoico;
 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N⁴-ciclopropil-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3-fenil-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 50 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(R)-(1-fenil-1-aminobut-4-il)-amina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-aminobutan-3-ol-4-il)-amina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-3-fluoro-butan-4-il)-amina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(5-aminopent-1-il)-amina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(6-amino-hex-1-il)-amina;
 55 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2-metilen-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-3-metoxi-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-3,3-difluoro-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2,2-difluoro-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-(O-metiloxima)-butan-4-il)-amina;
 60 (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-(1-amino-2-metilenil-butan-4-il)-amina;
 N¹-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(1-ciclopropilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-di-amina;
 N¹-[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 65 N¹-(4-Metoximetil-1H-imidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-[2-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-etil]-guanidina;

- éster metílico del ácido {4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-butilamino}-acético;
 N-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-acetamida;
 {4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-urea;
 N-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-guanidina;
 5 {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-propil}-urea;
 {2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-etil}-urea;
 N¹-[1-(1H-benzimidazol-2-il)-etil]-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N-(6-2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-etilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 (1H-benzimidazol-4-metoxi-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(1-aminobutan-4-il)-amina;
 10 N¹-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(4-Metoxi-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(S)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(4-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 15 N¹-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(6-Fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 N¹-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N¹-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina;
 {4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-amida del ácido
 pirazin-2-carboxílico;
 {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
 20 {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-pro-pil}-amida del ácido
 isoquinolin-3-carboxílico;
 N-3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-benzamida;
 {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido
 cinolin-4-carboxílico;
 25 N-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-benzamida;
 {4-[1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
 {2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-amida del ácido
 quinolin-2-carboxílico;
 {4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-amida del ácido cinolin-4-carboxílico;
 30 {3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-amida del ácido
 pirazin-2-carboxílico;
 N-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-6-hidroxi-nicotinamida;
 N-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-5-bromo-nicotinamida;
 N-{4-[1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-6-hidroxinicotinamida;
 35 N-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amino]-butil}-5-bromo-nicotinamida;
 N-{2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-etil}-3,5-dicloro-isonicotinamida;
 N-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amino]-propil}-3,5-dicloro-isonicotinamida;
 N-{4-[(1-alil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-3,5-dicloro-isonicotinamida;
 N-{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-3,5-dicloro-isonicotinamida;
 40 y N-{4-[(1-alil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-amino]-butil}-3,5-dicloro-isonicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 45 reivindicaciones precedentes, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende al menos un agente biológicamente activo
 adicional.

- 50 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición de acuerdo con la
 reivindicación 10 u 11, para uso en un método para modular el receptor CXCR4 y/o CCR5, comprendiendo dicho
 método poner en contacto células que presentan dicho receptor o dichos receptores con una cantidad del compuesto
 de la reivindicación 1 eficaz para modular dicho receptor o dichos receptores.

- 55 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición de acuerdo con la
 reivindicación 10 u 11, para uso en un método para tratar afecciones caracterizadas por actividad inapropiada del
 receptor CXCR4 y/o CCR5, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una
 cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica del mismo.

- 60 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición de acuerdo con la
 reivindicación 10 u 11, para uso en un método para tratar una afección indeseada en un sujeto humano o animal en el
 que dicha afección es cáncer, infección por VIH, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria o alérgica, una
 afección caracterizada por angiogénesis, o una afección asociada con inmunosupresión.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, para su uso en un método para tratar una afección indeseada en un sujeto humano o animal, en el que dicha afección comprende un tumor del cerebro, mama, próstata, pulmón o tejidos hematopoyéticos.
- 5 16. Un compuesto o una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicha afección es asma.
- 10 17. Un compuesto o una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicha afección es rinitis alérgica, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonitis de hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial; anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias farmacológicas, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, rechazo de injertos, incluyendo rechazo de aloinjertos o enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis; dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis; miositis eosinófila, fascitis eosinófila; o cánceres.
- 15 18. Un compuesto o una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicha afección se asocia con inmunosupresión y dicho sujeto se somete a quimioterapia, radioterapia, curación de heridas, tratamiento de quemaduras o terapia para enfermedad autoinmunitaria.
- 20 19. El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del VIH.
- 25 20. El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para tratar afecciones mediadas por receptores de quimiocinas.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como un medicamento.