



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 349 325**

(51) Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07820620 .8**

(96) Fecha de presentación : **26.09.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2066677**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

(54) Título: **Moduladores del receptor de progesterona de pirido oxazepina.**

(30) Prioridad: **27.09.2006 EP 06121372**

(73) Titular/es: **N.V. ORGANON
P.O. Box 20
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2010

(72) Inventor/es: **Ollero-Ollero, Maria Lourdes;
Rewinkel, Johannes Bernardus Maria;
Folmer, Brigitte Johanna Bernita y
Ibrahim, Hemen**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2010

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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).

MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA DE PIRIDOOXAZEPINA

Descripción

5 La presente invención se refiere a derivados de (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepina-1-amina que son moduladores de receptores de progesterona, a su aplicación en el campo de la anticoncepción, terapia de sustitución hormonal (HRT) o terapia de trastornos ginecológicos, así como terapia adyuvante en cáncer y otras enfermedades y a métodos para la
10 preparación y el uso de tales compuestos.

Los receptores intracelulares son una clase de proteínas estructuralmente relacionadas implicadas en la regulación de la transcripción génica. Los receptores de esteroides son un subconjunto de estos receptores, que incluyen el receptor de progesterona (PR), receptor de andrógenos (AR),
15 receptor de estrógenos (ER), receptor de glucocorticoides (GR) y receptor de mineralocorticoides (MR). La regulación de un gen requiere el receptor intracelular y un ligando correspondiente, que tiene la capacidad de unirse selectivamente al receptor de un modo que afecta a la transcripción génica.

Se sabe que los moduladores del receptor de progesterona (progestágenos y antiprogestagénos) desempeñan un papel importante en la salud de mujeres. El ligando natural para PR es la hormona esteroidea progesterona, pero se han preparado compuestos sintéticos que también pueden servir como ligandos (véase, por ejemplo, Jones et al., Patente de Estados Unidos Nº 5688810).

25 Los progestágenos actualmente se usan ampliamente para la anticoncepción hormonal y en HRT. Otras aplicaciones clínicas importantes de los progestágenos son el tratamiento de trastornos ginecológicos (por ejemplo, endometriosis, dismenorrea, sangrado uterino disfuncional, síndrome premenstrual grave), cáncer de mama, sofocos y trastornos anímicos y soporte
30 luteal durante la FIV. Además, se aplican en combinación con otras hormonas y/u otras terapias que incluyen, sin limitación, agentes quimioterápicos tales como agentes citotóxicos y citostáticos, modificadores inmunológicos tales como interferones e interleucinas, hormonas de crecimiento u otras citocinas, terapias hormonales, cirugía y radioterapia.

Se ha demostrado que los actuales progestágenos esteroideos son bastante seguros y se toleran bien. Algunas veces, sin embargo, se han descrito efectos secundarios (por ejemplo, dolor de mama, cefaleas, depresión y ganancia de peso) que se atribuyen a estos progestágenos esteroideos, en 5 solitario o en combinación con compuestos estrogénicos. Además, los ligandos esteroideos para un receptor con frecuencia muestran reactividad cruzada con otros receptores esteroideos. Muchos progestágenos esteroideos también se unen, por ejemplo, al receptor de andrógenos, mientras que muchos antiprogestágenos tienen afinidad por el receptor de glucocorticoides.

10 Los progestágenos no esteroideos no tienen similitud estructural con los esteroides y, por lo tanto, se puede esperar que muestren un comportamiento diferencial con respecto a las propiedades físico-químicas, parámetros farmacocinéticos (PK) o distribución tisular (por ejemplo, SNC frente a periférico), y, lo que es aún más importante, pueden no mostrar o mostrar 15 menos reactividad cruzada con otros receptores esteroideos. Por lo tanto, se puede esperar que los progestágenos no esteroideos puntúen de forma diferente en estos aspectos y, por tanto, ofrezcan ventajas con respecto a progestágenos esteroideos cuando se aplican en terapia.

Se ha descrito un grupo de moléculas no esteroideas que contienen un 20 sistema de 1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepina como un núcleo, como moduladores del receptor de progesterona no esteroideos con afinidad por el receptor de progesterona (documento WO 03/084963). Los compuestos descritos en este documento muestran una actividad agonística de moderada a intensa *in vitro* hacia el receptor de progesterona. Los compuestos 25 más activos mostraron una afinidad de 10 nM o menor. Además, algunos de los compuestos del documento WO 03/084963 mostraron una actividad antiprogestagénica débil a moderada *in vitro*.

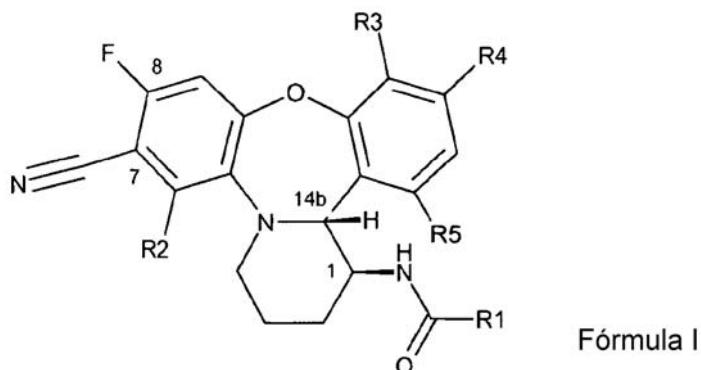
Los compuestos de la presente invención muestran una actividad agonística *in vitro* similar a los compuestos del documento WO 03/084963. Sin 30 embargo, sorprendentemente, la combinación particular de sustituyentes específicos, más específicamente, un sustituyente nitrilo en la posición 7 en combinación con un sustituyente fluoro en la posición 8, da lugar a una actividad progestagénica muy aumentada *in vivo*, como se indica por los resultados del ensayo de inhibición de ovulación. Esto proporciona a los 35 compuestos de la presente invención una ventaja con respecto a compuestos

conocidos que tienen una estructura similar: como se reconoce por los expertos en la materia, una actividad *in vivo* alta en una prueba de ensayo es altamente indicativa de una intensa actividad después de la aplicación en terapia, especialmente en sujetos humanos. Además, los expertos reconocerán que

5 cuando el ensayo *in vivo* usa la administración oral, una alta actividad (es decir, una actividad que se puede conseguir administrando cantidades relativamente bajas de compuesto) es una propiedad deseable para compuestos que en terapia se pueden administrar, por ejemplo, por la vía oral.

La presente invención proporciona por tanto compuestos que ejercen un
10 intenso efecto progestagénico *in vivo*. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepina-1-amino y composiciones que son agonistas de progesterona de alta afinidad que también muestran una potencia progestagénica *in vivo* marcadamente alta.

15 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepin-1-amina que tienen la Fórmula general 1.



en la que

20 R1 es alquilo (1-4C) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (1-6C) y CN; y

cada uno de R3, R4 y R5 es independientemente H o F.

25 En una realización específica, R1 es CF₃. En otra realización R1 es CH₃.

En una realización, R2 es H. En otra realización R2 es Cl y en otra realización más, R2 es CN.

En una realización, R3 es H, en otra realización R3 es F.

En una realización, R4 es H, en otra realización R4 es F.

En una realización, R5 es H, en otra realización R5 es F.

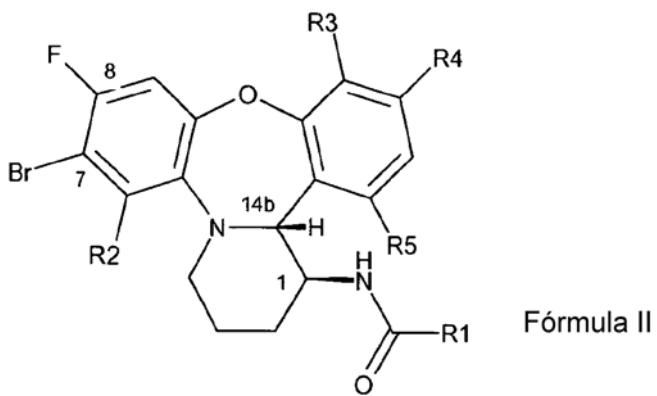
En una realización, R3, R4 y R5 son H. En otra realización, R3 es F y R4

5 y R5 son H. En otra realización R4 es F y tanto R3 como R5 son H y en otra realización más, R5 es F y tanto R3 como R4 son H.

En una realización específica, R1 es CF_3 , R2 es H, R3 es H, R4 es H y R5 es H.

En otra realización específica, R1 es CF_3 , R2 es Cl, R3 es H, R4 es H y
10 R5 es H.

Además, la presente invención proporciona compuestos útiles como intermedios o precursores para la preparación de los compuestos de Fórmula I en la que R1, R3, R4 y R5 tienen los significados proporcionados previamente, y en la que R2 es H. Estos compuestos de (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepin-1-amina tienen la Fórmula general II, en la que R1 es alquilo (1-4C), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.



Debe apreciarse que tanto en la Fórmula I como en la Fórmula II, el sustituyente amino en la posición 1 y el sustituyente cabeza de puente de hidrógeno en la posición 14b se localizan en el mismo lado del sistema del anillo. Esta estereoquímica relativa, que es la estereoquímica en la que la orientación absoluta de un sustituyentes está unida a la orientación absoluta de otro sustituyente, se refleja en la nomenclatura de los compuestos por el uso del prefijo (*cis*)-.

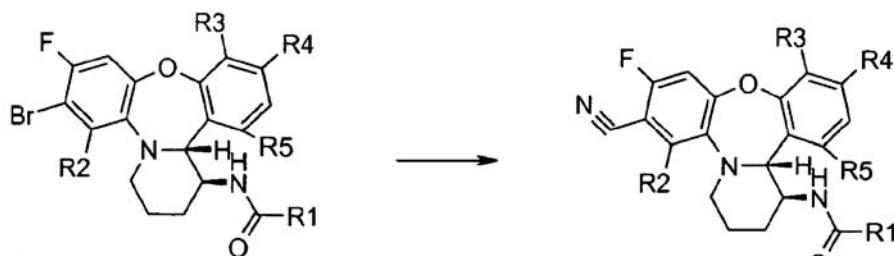
25 Los compuestos de la invención sujeto se consideran para su uso en terapia.

La invención sujeto proporciona una composición anticonceptiva que comprende un compuesto de la invención sujeto y un vehículo anticonceptivamente aceptable. La invención sujeto también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención sujeto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, se considera una composición farmacéutica para la terapia de sustitución hormonal. En otra realización, se considera una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno ginecológico.

La invención sujeto implica además un uso de un compuesto de la invención sujeto para la fabricación de un anticonceptivo. La invención sujeto también considera un uso de un compuesto de la invención sujeto para la fabricación de un medicamento. En una realización, un uso de un compuesto de la invención sujeto es para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal o, en otra realización, para el tratamiento de un trastorno ginecológico.

La invención sujeto proporciona además un método de anticoncepción que comprende administrar una cantidad anticonceptivamente eficaz de un compuesto de la invención sujeto a un individuo que lo necesite.

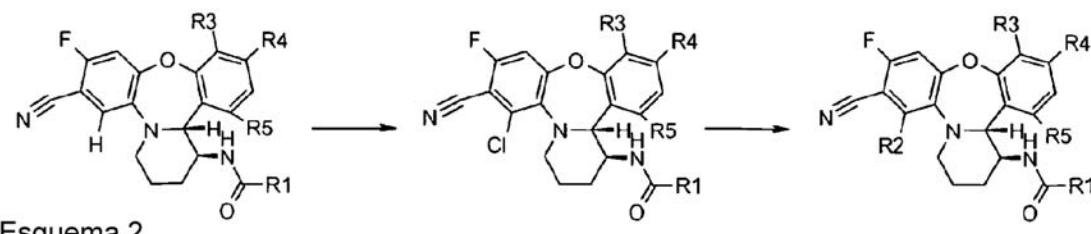
Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II útil en la preparación de un compuesto de Fórmula I, en la que los compuestos de Fórmula II sirven como intermedios en la preparación de compuestos de Fórmula I. Como se representa en el Esquema 1, estos intermedios de Fórmula II pueden convertirse en compuestos de Fórmula I por el uso de CuCN, opcionalmente en presencia de Cul.



25 Esquema 1

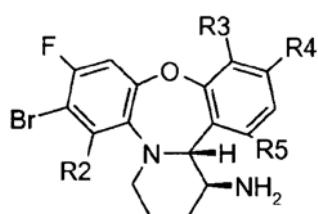
Pueden prepararse los compuestos de Fórmula II como se describe en el documento WO 03/084963. Opcionalmente, pueden prepararse varios compuestos de Fórmula I, en la que R2 tiene el significado dado anteriormente con la excepción de que R2 no es hidrógeno, a partir de compuestos de Fórmula II. Los últimos compuestos pueden clorarse usando N-

clorosuccinimida u otros reactivos de cloración conocidos en la técnica, produciendo compuestos de Fórmula I en la que R₂ = Cl. Estos compuestos de cloro pueden transformarse en compuestos de Fórmula I en la que R₂ = (otro) halógeno, alquilo (1-6C) o CN usando diversas reacciones conocidas en la 5 técnica (Esquema 2).



Los racematos de los compuestos de Fórmula I o de Fórmula II pueden separarse en sus enantiómeros usando diversos métodos conocidos en la técnica, siendo uno de dichos métodos el uso de cromatografía en columnas 10 quirales.

Otro método adecuado de resolución es el uso de ácidos ópticamente puros tales como ácido tartárico o Phencyphos para preparar sales diastereoméricamente puras de aminas de Fórmula III en la que R₂ tiene el significado como en la Fórmula I. En el documento WO 03/084963 se describen 15 métodos para preparar aminas de Fórmula III y el uso de estas aminas para preparar amidas de Fórmula II.



Fórmula III

Las expresiones usadas en esta descripción tienen los siguientes significados:

- 20 alquilo (1-4C) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo y similares;
- alquilo (1-6C) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos C, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo,

butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, sec-pentilo, *iso*-pentilo, hexilo, sec-hexilo, *iso*-hexilo y similares; Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo;

Para los fines de la presente invención y de acuerdo con las prácticas de
5 Chemical Abstracts Service (véase Naming and Indexing of Chemical Substances for CHEMICAL ABSTRACTS, the American Chemical Society, Columbus, Ohio 1987) la indicación (*cis*) cuando denomina a compuestos policíclicos condensados tales como los de la presente invención debe entenderse que se refiere a la estereoquímica relativa en la que el sustituyente
10 de anillo en la posición 1 (Fórmula I) se localiza en el mismo lado de dicho anillo en forma del sustituyente cabeza de puente (que en la Fórmula 1 es hidrógeno) en la posición 14b. El significado del término (*cis*) será más evidente para los expertos en la materia a partir de las ilustraciones en las diversas Figuras, Diagramas y Esquemas de Reacción.

15 Un racemato es una mezcla de partes iguales de enantiómeros; como sabrán los expertos en la materia, un racemato, también denominado mezcla racémica o preparación racémica, es ópticamente inactivo dado que las actividades ópticas de los enantiómeros destrógiro y levógiro se anulan. Véase también R.T. Morrison y R.N. Boyd, Organic Chemistry (3^a Ed). Allyn & Bacon,
20 Boston, 1973, p 127.

Un enantiómero se denomina levógiro cuando se observa, tras la determinación de su actividad óptica, que produce una rotación en el sentido contrario a las agujas del reloj del plano de la luz polarizada. De forma análoga, un compuesto se denomina dextrógiro si dicha rotación del plano de la luz
25 polarizada es en el sentido de las agujas del reloj (Véase también R.T. Morrison y R.N. Boyd, Organic Chemistry (3rd Ed). Allyn & Bacon, Boston, 1973, p 119). Como sabrán los expertos en la materia, sin embargo, el signo de la rotación del plano de la luz polarizada ("+" o "más" para dextrógiro y "-" o "menos" para levógiro) depende de la temperatura, la longitud de onda de la luz
30 polarizada y (cuando la rotación de un compuesto se determina en solución) de la concentración y del disolvente (Véase también J. March, Advanced Organic Chemistry 2nd Ed. McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo 1977 p 87 ff).

La afinidad del receptor de progestágenos y la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención hace que sean adecuados para el uso
35 en el control de la fertilidad y la reproducción, por ejemplo, en la anticoncepción

femenina y además para HRT femenina, el tratamiento de trastornos ginecológicos, como componentes de la anticoncepción masculina y en métodos de diagnóstico centrados en la cantidad y/o localización de receptores de progesterona en diversos tejidos. Para el último propósito se puede preferir 5 preparar variantes marcadas isotópicamente de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles además para el tratamiento de endometriosis, menorragia, menometrorragia, dismenorrea, acné, fibroides, osteoporosis así como otros trastornos óseos, reparación de 10 fractura ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento cutáneo, disfunción sexual femenina, síntomas post-menopáusicos, ateroesclerosis, anemia aplásica, lipodistrofia, efectos secundarios de quimioterapia, tumores (localizados, por ejemplo, en mama, ovario y útero) y otros.

Las vías de administración adecuadas para los compuestos de la 15 invención sujeto (también denominado ingrediente activo) son la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) o la administración mediante un implante. En una realización específica, los compuestos se pueden administrar por vía oral.

20 La dosis y el régimen exacto de administración del ingrediente activo o un anticonceptivo o composición farmacéutica del mismo, dependerán necesariamente del efecto terapéutico a conseguir (por ejemplo, anticoncepción, HRT) y pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del sujeto individual al que se tiene que 25 administrar el medicamento.

Es probable que una dosificación para seres humanos contenga 0,0001-25 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar como una dosis o como múltiples sub-dosis administradas a intervalos apropiados.

Por tanto, la presente invención se refiere a anticonceptivos y 30 composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula I mezclado con auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) o administración mediante un implante. Las 5 composiciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing company, 1990, véase especialmente la Parte 8: *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*).

10 Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con cualquier agente auxiliar. El agente o los agentes auxiliares, también denominados ingrediente o ingredientes accesorios, incluyen los convencionales en la técnica (Gennaro, anteriormente), tales como vehículos, cargas, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, colorantes, agentes 15 saporíferos, antioxidantes y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas y anticonceptivas adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades de dosificación separadas, tales como píldoras, comprimidos, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos o como una solución o suspensión. El ingrediente activo 20 también se puede presentar como un bolo o pasta. Las composiciones se pueden procesar adicionalmente en un suppositorio o enema para la administración rectal.

La invención incluye además un anticonceptivo y una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente en este documento, en 25 combinación con material de envasado, que incluye instrucciones para el uso de la composición para un uso como se ha descrito anteriormente en este documento.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones se pueden 30 presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, viales y ampollas sellados, y se puede almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, antes del uso. Para la administración transdérmica se pueden considerar, por ejemplo, geles, parches o pulverizadores. Las composiciones o 35 formulaciones adecuadas para administración pulmonar, por ejemplo, por

inhalación nasal, incluyen polvos finos o neblinas que se pueden generar mediante aerosoles presurizados de dosis graduada, nebulizadores o insufladores.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma 5 de dispositivos que consisten en un núcleo de material activo, revestido por una membrana que regula la velocidad de liberación. Tales implantes se tienen que aplicar por vía subcutánea o por vía local y liberarán el ingrediente activo a una velocidad aproximadamente constante a lo largo de periodos de tiempo relativamente largos, por ejemplo, de semanas a años. Los métodos para la 10 preparación de dispositivos farmacéuticos implantables como tales se conocen en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento EP 303306.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de un anillo vaginal tal como se describe, por ejemplo, en el documento EP 876815.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar junto con estrógenos, andrógenos, progestágenos, antiprogestágenos y otros compuestos adecuados tales como ácido fólico, vitaminas, minerales, etc.

EJEMPLOS

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos.

20 En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

CH_2Cl_2	: diclorometano
CuBr	: bromuro de cobre (I)
CuCN	: cianuro de cobre (I)
Cul	: yoduro de cobre (I)
25 DMSO	: dimetilsulfóxido
DPPA	: difenilfosforil azida
e.e.	: exceso enantiomérico
K_2CO_3	: carbonato potásico
M	: molar
30 MgSO_4	: sulfato de magnesio
NaHCO_3	: hidrogenocarbonato sódico
NaOH	: hidróxido sódico
Na_2SO_4	: sulfato sódico
NCS	: <i>N</i> -clorosuccinamida
35 NH_4OH	: hidróxido de amonio

NMP	: <i>N</i> -metilpirrolidona
RMN	: resonancia magnética nuclear
filtro P.S.	: filtro de separación de fase
SiO_2	: dióxido de silicio (gel de sílice)
5 THF	: tetrahidrofurano

Ejemplo 1

Preparación de $(-)-(cis)$ -*N*-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14*b*-tetrahidro-2*H*-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

10 (Fórmula II, R1 = CF₃, R2 = R3 = R4 = R5 = H)

a. 2-[(5-bromo-2,4-difluorofenil)imino]metilfenol

Una solución de 2,4-difluoro-6-bromoanilina (5 g, 24 mmol), salicilaldehído (2,5 ml, 24 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (14 mg, 0,07 mmol) en tolueno (120 ml) se calentó a la temperatura de reflujo en un aparato Dean-

15 Stark durante 2,5 h y después se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Después de la adición de trietilamina (1 ml) la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título en bruto (7,3 g, 97%) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,95-6,99 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 12,69 (s, 1H). (m/z)

20 = 312 + 314 (M+H)⁺.

b. 8-bromo-7-fluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepina

A una solución de 2-[(5-bromo-2,4-difluorofenil)imino]metilfenol (14,5 g, 46,5 mmol) en DMSO (0,43 l), se le añadieron K₂CO₃ (12,8 g, 71,8 mmol) y 18-

corona-6 (145 mg, 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 2,5 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,6 l) y el producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión

reducida para producir el compuesto del título (15,7 g, 100%), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,93-6,96 (d, J = 8,2, 1H), 7,10-7,14 (d, J = 8,2, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,46-7,51 (m,

30 1H), 7,55-7,57 (d, J = 7,8, 1H), 8,47 (s, 1H). (m/z) = 292 + 294 (M+H)⁺.

c. Ácido (\pm) -(*cis*)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14*b*-tetrahidro-4-oxo-2*H*-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico

Se añadió anhídrido glutárico (7,2 g, 63 mmol) a una solución agitada de

8-bromo-7-fluoro-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepina (46,5 mmol) en xileno (26 ml) y la

35 mezcla se calentó a 140°C durante 120 h. La mezcla de reacción se dejó

enfriar a la temperatura ambiente, se añadió éter y la solución extrajo (x 3) con NaOH 2 M. El pH de los extractos combinados se ajustó a un valor de pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 3 M. El producto se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (14,1 g, 81%), que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,03-2,14 (m, 1H), 2,31-2,4 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,67-2,81 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H). 5,46-5,49 (m, 1H), 7,05-7,09 (d, J = 8,6, 1H), 7,11-7,32 (m, 4H), 7,56-7,59 (d, J = 7,8, 1H). (m/z) = 406 + 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5 d. (\pm) -(*cis*)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-
10 dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

A una solución de ácido (\pm) -(*cis*)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico (13,1 g, 32,3 mmol) en tolueno (660 ml) se le añadieron trietilamina (7,6 ml, 54 mmol) y fosforazidato de difenilo (9,1 ml, 42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Posteriormente, se añadió metanol (31,9 ml, 787 mmol) y se mantuvo en agitación durante 2 h a 70°C. Despues de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó sobre un filtro P.S. y se evaporó para dar el compuesto del título en bruto (30,5 g, 100%), que se usó sin purificación adicional. (m/z) = 435 + 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 e. (\pm) -(*cis*)-(7-Bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

Se añadió gota a gota un complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M en THF, 970 ml, 970 mmol) a una solución agitada de (\pm) -(*cis*)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (105,2 g, 242 mmol) en THF (1 l). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. Posteriormente, se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1 M) hasta que cesó el desprendimiento de gas (\pm 550 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Despues del secado (MgSO_4) el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (98,5 g, 97%). (m/z) = 421 + 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

f. (\pm) -(*cis*)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina

Se añadió una mezcla de ácido acético (40 ml) y bromuro de hidrógeno (48%, 20 ml) a (\pm) -(*cis*)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-

dibenzo[*d,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (20,2 g, 48 mmol) y se agitó durante una noche a 100°C. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en una solución fría de NaOH 1 M. Se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en bruto (15,9 g, 91%), que se usó sin purificación adicional. (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺.

g. 2-óxido de (4S)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano de (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina (1:1)

A una solución de (±)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina (18,58 g, 51,18 mmol) en 300 ml de CH₂Cl₂ y 60 ml de 2-propanol a 50°C se le añadió una solución caliente de (+)-phencyphos (6,19, 25,59 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) y 2-propanol (75 ml). La mezcla se calentó a 86°C. Se retiraron aproximadamente 500 ml de CH₂Cl₂ mediante evaporación cuidadosa y se añadieron 310 ml de 2-propanol; después, la mezcla se concentró adicionalmente hasta un peso final de aproximadamente 250 g y después se enfrió gradualmente a 35°C. Después de 1 h, los cristales formados se recogieron por filtración, se lavaron con 2-propanol y se secaron para producir 12,7 g de producto en bruto (e.e. = 95%). Además, este compuesto se recristalizó a partir de metanol:CH₂Cl₂:2-propanol (7:5:2) para dar el compuesto del título (12,3 g, 39%, e.e. = 99,8%).

h. (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina

Se añadió NaOH 1 M (580 ml, 580 mmol) a una solución de 2-óxido de (4S)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano de (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina (1:1) (45,42 g 75 mmol) en 1 l de etanol:CH₂Cl₂ (1:9) y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente durante 0,5 h. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (400 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 0,4 M, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título (27,2 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,40-1,51 (m, 1H), 1,69-1,89 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 3,11-3,29 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 6,87-6,90 (d, J = 8,0, 1H), 7,03-7,30 (m, 5H). RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃)-118,27. (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺.

(e.e. = 99,9%) (chiralpak AD-H 25 x 0,46 cm, heptano:etanol = 8:2). (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20,5} = -202^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃)

i. (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

5 A una solución de (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina (27,51 g, 75,78 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (866 ml) y piridina (33,56 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (33,84 ml, 242 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 h. Los cristales formados se recogieron por filtración, se lavaron con CH₂Cl₂ y con agua y se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (31,36 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 1,60-1,85 (m, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,73-3,80 (d, J = 12,9,1H), 4,07-4,10 (d, J = 9,7,1H), 15 4,31-4,42 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 3H), 9,18-9,21 (d, J = 9,7, 1H). (m/z) = 459 + 461 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = -197^\circ$ (c = 1,0055, THF).

Ejemplo 2

Preparación de (-)-(cis)-N-(7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida
 20 (Fórmula I, R 1 = CF₃, R2 = R3 = R4 = R5 = H)

Una mezcla de (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, 37 mmol), CuCN (8,19, 91,5 mmol), Cul (0,754 g, 3,9 mmol) y NMP (178 ml) se agitó durante 20 min a 180°C en un reactor de microondas de 300 W con refrigeración (en 5 porciones). Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua, se diluyó con solución de NH₄OH y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El sólido restante de color blanco 25 se lavó con éter dietílico y se cristalizó para dar el compuesto del título (8,1 g, 54%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 1,66 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,14 (d, J = 10,01, 1H), 4,39 (m, 1H), 7,10 (td, J = 7,74, 7,3 y 1,32 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,74 y 1,70 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,93 y 1,32 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 7,93, 7,37 y 1,32 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 30 9,44, 1H), 7,57 (d, J = 6,42, 1H), 9,21 (d, J = 10,01, 1H). RMN ¹⁹F (400 MHz, 35

DMSO)-119,08 (Ar-F), -74,96 (COCF₃). e.e. = 100%. (chiralpak AD-H 25 x 0,46 cm, heptano:isopropanol = 9:1). (m/z) = 405 (M+H)⁴⁺, [α]_D^{20,5} - 214° (c = 1,03, THF).

Ejemplo 3

- 5 Preparación de (-)-(cis)-N-[6-cloro-7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (Fórmula I, R1 = CF₃, R2 = Cl, R3 = R4 = R5 = H)

A una suspensión de (-)-(cis)-N-[7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (17,1 g, 42,2 mmol) en THF se le añadieron NCS (6,16 g, 46,4 mmol) y ácido clorhídrico (7,8 ml, 46,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat (ac.) y con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo/heptano) para dar (-)-(cis)-N-(6-cloro-7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (16,1 g, 78%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,64 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 4,44 (d, J = 1,55 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 6,97 (d, J = 9,44 Hz 1H), 7,19-7,40 (m, 4H), 7,66-7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H). RMN F¹⁹ (400 MHz, CDCl₃) -105,82 (Ar-F), -76,33 (COCF₃). e.e. = 100% (chiralpak AD-H 25 x 0,46 cm, heptano:isopropanol = 9:1) (m/z) = 440 (M+H)⁴⁺. [α]_D^{20,5} = -197° (c = 1,11, THF),

Ejemplo 4

- 25 Preparación de (-)-(cis)-N-(6,7-diciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (Fórmula I, R1 = CF₃, R2 = CN, R3 = R4 = R5 = H)

Una mezcla de (-)-(cis)-N-(6-cloro-7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (7,66 g, 17,4 mmol), CuCN (3,9, 43,5 mmol), CuBr (2,5 g, 17,4 mmol) y NMP (105 ml) se agitó durante 20 min a 180°C en un reactor de microondas de 300 W con refrigeración (en 3 porciones). Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (1 l), se agitó durante 10 min y el precipitado se aisló. El precipitado se volvió a disolver en acetato de etilo y los sólidos se retiraron por filtración. La solución de acetato de etilo

transparente se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad para dar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , heptano:acetato de etilo: CH_2Cl_2 = 7:2:1) y se cristalizó para dar el compuesto del título (4,09 g, 54%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) 1,68 (m, 1H),

5 1,82 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,37 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,18-7,38 (m, 4H), 7,88 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H). RMN F^{19} (400 MHz, DMSO) -113,21 (Ar-F), -74,82 (COCF_3). e.e. = 99,9% (chiralpak AS-H 25 x 0,46 cm, heptano:isopropanol = 8:2). (m/z) = 431 ($\text{M}+\text{H})^+$. $[\alpha]_D^{20,5} = -267^\circ$ ($c = 1,11$, THF).

10 Ejemplo 5

Preparación de (-)-(cis)-*N*-(6-cloro-7-ciano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2*H*-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida
(Fórmula 1, R1 = CF_3 , R2 = Cl, R3 = R5 = H, R4 = F)

a. 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenol

15 A una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (89 g, 465,9 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (940 ml) y H_2SO_4 (52,1 ml, 978 mmol) a 0°C, se le añadió gota a gota HNO_3 (65%) (32,9 ml, 468 mmol) (la mezcla cambió de incolora a negra). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y después se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente 20 se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , heptano/tolueno 1:3) para dar 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenol (49,5 g, 45%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 6,95 (d, J = 9,0, 1H), 8,38 (d, J = 6,2, 1H), 10,69 (s, 1H).

b. 2-amino-4-bromo-5-fluorofenol

25 Se añadió lentamente una suspensión de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (51,6 g, 296 mmol) en agua (122 ml) a una mezcla a la temperatura de reflujo de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenol (14 g, 59,3 mmol) en etanol (1000 ml). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después de la refrigeración las sales se retiraron por filtración y el filtrado se concentró parcialmente. Se 30 añadió salmuera, se extrajo con éter dietílico, el extracto se secó y se concentró para dar el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional (9,2 g, 75%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) 4,65 (a, 2H), 6,60 (d, J = 11,3, 1H), 6,76 (d, J = 7,8, 1H), 9,80 (a, 1H).

c. 4-bromo-2-[(2,4-difluorofenil)metileno]amino]-5-fluorofenol

35 Se calentó a la temperatura de reflujo una solución de 2-amino-4-bromo-

5-fluorofenol (10,1 g, 49 mmol), 2,4-difluorobenzaldehido (5,36 ml, 49 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (100 mg, 0,52 mmol) en tolueno (250 ml) en un aparato Dean-Stark durante 0,5 h y después, se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Después de la adición de trietilamina (1 ml), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto en bruto que se usó sin purificación adicional. (16,1 g, 99%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 6,83 (d, $J = 10,2$, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,85 (s, 1H).

d. 8-bromo-3,7-difluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepina

A una solución de 4-bromo-2-[(2,4-difluorobencilideno)amino]-5-fluorofenol (15 g, 45,4 mmol) en 60 ml de DMF, se le añadió Cs_2CO_3 (22 g, 67,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 h y después, se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (14,1 g, 100%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 6,82-6,99 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$, 1H), 8,38 (s, 1H).

e. Ácido (\pm) -(*cis*)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14*b*-tetrahidro-4-oxo-2*H*-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico

Se añadió anhídrido glutárico (7,93 g, 69,5 mmol) a una solución agitada de 8-bromo-3,7-difluoro-dibenz[*b,f*][1,4]oxazepina (14,4 g, 46,4 mmol) en xileno (30 ml) y la mezcla se calentó a 150°C durante 72 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se añadió éter dietílico. El producto se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (16,2, 82%).

f. (\pm) -(*cis*)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14*b*-tetrahidro-4-oxo-2*H*-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

A una solución de ácido (\pm) -(*cis*)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14*b*-tetrahidro-4-oxo-2*H*-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico (16,2 g, 38,2 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadieron trietilamina (9,7 ml, 68 mmol) y DPPA (10,6 ml, 49,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de refugio durante 2 h. Posteriormente, se añadió metanol (40 ml) y se mantuvo en agitación durante una noche a 70°C. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se lavó con una solución de NaOH 0,5 M (3 x), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se usó sin

purificación adicional (17,3 g, 100%). (m/z) = 453 + 455 ($M+H$)⁺.

g. (\pm) -(*cis*)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

Se añadió gota a gota borano (1,0 M en THF, 38,3 ml, 38,3 mmol) a una
5 solución agitada de (\pm) -(*cis*)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (38,2 mmol) en THF (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 1 h. Posteriormente, se añadió gota a gota agua hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después, se diluyó con
10 acetato de etilo (300 ml) y se lavó con salmuera. Después del secado (Na_2SO_4) el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en bruto (16,7 g, 100%). (m/z) = 439 + 441 ($M+H$)⁺.

h. (\pm) -(*cis*)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina

15 Una mezcla de ácido acético (80 ml) y bromuro de hidrógeno (48%, 40 ml) se añadió a (\pm) -(*cis*)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (38,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 100°C. Después de la refrigeración la mezcla de reacción se vertió en una solución enfriada de NaOH 1 N (pH 9). Se
20 extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en bruto (12,7 g, 87%) que se usó sin purificación adicional. (m/z) = 381 + 383 ($M+H$)⁺.

i. 2-oxido de (4S)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano de (-)-(*cis*)-
25 7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]piridol[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina (1:1)

A una solución de (\pm) -(*cis*)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina (12,06 g, 31,65 mmol) en 120 ml de CH_2Cl_2 , 25 ml de 2-propanol y 25 ml de etanol a 40°C se le añadió una
30 solución caliente de (+)-phencyphos (3,84 g, 15,82 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 , 25 ml de 2-propanol y 25 ml de etanol. La mezcla se calentó a 40°C, se evaporó cuidadosamente CH_2Cl_2 hasta que se formó una pequeña cantidad de cristal y después, la mezcla se enfrió gradualmente a la temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y se recristalizó para producir el compuesto
35 del título (3,94 g, 20%).

j. (-)-(cis)7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina

A una solución de la sal phencyphos obtenida en la etapa anterior (3,94 g 6,32 mmol) en 150 ml de etanol:CH₂Cl₂ (1:9) se le añadió NaOH 1 N (45 ml,

5 45 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 0,5 N, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en bruto (2,32 g, 96%). e.e. = 98,9% (chiralpak AD-H 25 x 0,46 cm, heptano:2-propanol = 9:1).

10 k. (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[d,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de (-)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina (2,32 g, 6,09 mmol) en una mezcla de metanol (80 ml) y trietilamina (5,1 ml, 36,3 mmol) se le añadió 15 trifluoroacetato de etilo (4,3 ml, 36,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (120 ml) y se agitó durante 10 min más. El precipitado formado se retiró por filtración para producir el compuesto del título (2,74 g, 94%).

l. (-)-(cis)-N-(7-ciano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[d,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla de 2,74 g (5,74 mmol) de (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, CuCN (1,3 g, 14,3 mmol), Cul (0,123 g, 0,57 mmol) y NMP (25 ml) se agitó en durante 20 min a 180°C, en un reactor de microondas de 25 300 W con refrigeración. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml). El precipitado, que contiene producto y sales, se volvió a disolver en acetato de etilo y las sales se retiraron por filtración. La capa orgánica se lavó con solución de NH₄OH, agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto en bruto que se cristalizó para dar el 30 compuesto del título (1,45 g, 59%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 1,60-1,86 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,133 (d, J = 10,0, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,7, 1H), 7,6 (d, J = 6,3, 1H), 9,23 (d a, J = 7,8, 1H). (m/z) = 424 (M+H)⁺.

m. (-)-(cis)-N-(6-cloro-7-ciano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 3 a partir de $(-)(cis)$ -*N*-(7-ciano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,42 mmol) para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂CH₂Cl₂/tolueno 1:9) y se cristalizó, para dar $(-)(cis)$ -*N*-(6-cloro-7-ciano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,719 g, 46%). Pf. 174-175°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,65(m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,04(m, 1H), 2,39 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,66 (a, 1H). e.e. = 100%, R_f = 25,0 min. (chiralpak OJ-H 25 x 0,46 cm, heptano:etanol = 9:1). (MIM) = 457, [α]_D²⁰ = -192° (c = 0,885, THF)

Ejemplo 6

Preparación de $(-)(cis)$ -*N*-(6-cloro-7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)acetamida (Fórmula 1, R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = R₄ = H, R₅ = F)

a. 4-bromo-2-[(2,6-difluorofenil)métileno]amino]-5-fluorofenol

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa c, a partir de 2-amino-4-bromo-5-fluorofenol (11 g, 53,4 mmol) y 2,6-difluorobenzaldehído (5,8 ml, 53,4 mmol) dio 4-bromo-2-[(2,6-difluorobencilideno)amino]-5-fluorofenol (17,62 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,83 (d, J = 10,2, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,85 (s, 1H).

b. 8-bromo-1,7-difluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepina

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa d, a partir de 4-bromo-2-[(2,6-difluorobencilideno)amino]-5-fluorofenol (53,4 mmol) y Cs₂CO₃ (26 g, 80 mmol) dio el compuesto del título (16,1 g, 97%).

c. Ácido $(\pm)(cis)$ -7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*d,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa e, a partir de 8-bromo-1,7-difluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepina (8 g, 25,8 mmol) y anhídrido glutárico (5,9 g, 51,6 mmol). Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar el ácido carboxílico del título (10,9 g, 100%)

d. $(\pm)(cis)$ -(7-Bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

35 Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa f, a partir de ácido

(\pm)-(*cis*)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-

dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico (10,94 g, 25,8 mmol), trietilamina (6,4 ml, 45,6 mmol), DPPA (7,2 ml, 33,31 mmol) y metanol (29 ml).

El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂,

5 tolueno:acetato de etilo 6:4) para dar (\pm)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (11 g, 94%).

e. (\pm)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

10 Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa g, a partir de (\pm)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (11 g, 24 mmol) y borano (1,0 M en THF, 24,2 ml, 24,2 mmol) dio el compuesto del título en bruto (10,5 g, 100%).

15 f. (\pm)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa h, a partir de (\pm)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (1,9 g, 4,3 mmol), ácido acético (9 ml)

20 y bromuro de hidrógeno (48%, 5 ml) dio el compuesto del título en bruto (1,44 g, 88%).

g. 2-Óxido de (4S)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano de (\pm)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina (1:1)

25 Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa i, a partir de 2,2 g (5,77 mmol) de (\pm)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina, 0,7 g de (2,88 mmol) de (+)-phencyphos, CH₂Cl₂ (100 ml), etanol (5 ml) y 2-butanona (50 ml). La recristalización dio el compuesto del título (0,8 g, 27%).

30 h. (-)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa j, a partir de la sal phencyphos obtenida en la etapa previa (1,33 g, 2,13 mmol) dio el compuesto del título (0,8 g, 99%). e.e. = 99,7% (chiralpak AD-H 25 x 0,46 cm, heptano:2-

35 propanol = 8:2).

i. $(-)(cis)$ -*N*-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)acetamida

A una solución de 0,4 g (1,05 mmol) de $(-)(cis)$ -7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 ml) y trietilamina (0,44 ml, 3,15 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (0,187 ml, 2,62 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ (ac.) saturada y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se usó sin purificación adicional (0,44 g, 100%).

j. $(-)(cis)$ -*N*-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)acetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa 1, a partir de $(-)(cis)$ -*N*-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)acetamida (0,46 g, 1,08 mmol), CuCN (0,246 g, 2,71 mmol) y Cul (0,024 g, 0,108 mmol) dio el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:acetato de etilo) para dar el compuesto del título $(-)(cis)$ -*N*-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)acetamida (0,277 g, 69%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO), 1,50 (s, 3H), 1,54-1,75 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,22 (d, J = 10,6, 1H), 4,40 (M, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,6, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,44 (d, J = 10,2, 1H), 7,57 (d, J = 7,0, 1H), 7,75 (a d, J = 9,4, 1H). RMN F¹⁹ (400 MHz, DMSO) -119, -113, (m/z) = 370 (M+H)⁺.

k. $(-)(cis)$ -*N*-(6-cloro-7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)acetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 3 a partir de $(-)(cis)$ -*N*-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)acetamida (0,277 g, 0,75 mmol) y NCS (0,10 g, 0,75 mmol). El compuesto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (0,19 g, 62%). RMN ¹H (600 MHz, DMSO) 1,46-1,57 (m, 4H), 1,64 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,31 (d, J = 11,6, 1H), 4,38 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,7, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,64 (d, J = 9,8, 1H), 7,81 (a d, J = 9,8, 1H). e.e. = 100%, R_f = 17,8 min. (chiralpak OD-H 25 x 0,46 cm, heptano:etanol = 9:1). (MIM) = 403, [α]_D²⁰ = -207° (c= 1,0025, THF).

35 Ejemplo 7

Preparación de $(-)(cis)$ -*N*-(6-cloro-7-ciano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

(Fórmula I, R1 = CF₃, R2 = Cl, R3 = F, R4 = R5 = H)

a. 2-[(5-bromo-2,4-difluorofenil)imino]metil]-6-fluorofenol

5 Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa c, a partir de 5-bromo-2,4-difluoroanilina (12,2 g, 58,57 mmol) y 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (8,2 g, 58,57 mmol) dio el compuesto del título (19,3 g, 100%).

b. 8-bromo-4,7-difluorodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepina

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa d, a partir de 2-[(5-bromo-2,4-difluorofenil)iminometil]-6-fluorofenol (58,57 mmol) y Cs₂CO₃ (29 g, 89 mmol) dio el compuesto del título (16,6 g, 91%).

c. Ácido $(\pm)(cis)$ -7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa e, a partir de 8-bromo-4,7-difluoro-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepina (16,6 g, 53,54 mmol) y anhídrido glutárico (9,15 g, 80,3 mmol) dio el compuesto del título (13 g, 57%).

d. $(\pm)(cis)$ -(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa f, a partir de ácido $(\pm)(cis)$ -7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-carboxílico (13 g, 30,66 mmol), trietilamina (7,5 ml, 53 mmol), DPPA (8,5 ml, 30,66 mmol) y metanol (32 ml) dio el compuesto en bruto (13,9 g, 100%).

e. $(\pm)(cis)$ -(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa g, a partir de $(\pm)(cis)$ -(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (30,66 mmol), borano (1,0 M en THF, 31 ml, 31 mmol) dio el compuesto del título en bruto (13,4 g, 100%).

f. $(\pm)(cis)$ -7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa h, a partir de $(\pm)(cis)$ -(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (30,66 mmol), ácido acético (50 ml) y

bromuro de hidrógeno (48%, 30 ml) dio el compuesto del título en bruto (11,68, 100%).

g. 2-óxido de (4S)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano de (-)-(c_{is})-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-

5 d][1,4]oxazepin-1-amina (1:1)

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa i, a partir de (±)-(c_{is})-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina (30,5 mmol) y (+)-phencyphos (3,7 g, 15,29 mmol) en CH₂Cl₂ (160 ml) y etanol (100 ml). La recristalización dio el compuesto del título

10 (2,55 g, 17%).

h. (-)-(c_{is})-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa j, a partir de la sal phencyphos obtenida en la etapa previa (2,55 g, 4,1 mmol) dio el compuesto del título (1,5,1 g, 97%). e.e. = 99,8% (chiralpakAD-H 25 x 0,46 cm, heptano:etanol = 8:2).

i. (-)-(c_{is})-N-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa k, a partir de (-)-(c_{is})-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina (1,51 g, 4,0 mmol) dio el compuesto del título (1,73 g, 91%).

k. (-)-(c_{is})-N-(7-ciano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa 1, a partir de (-)-(c_{is})-N-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,73 g, 3,63 mmol), CuCN (0,85 g, 9,0 mmol) y Cul (0,08 g, 0,36 mmol) dio el compuesto del título (1,3 g, 82%).

l. (-)-(c_{is})-N-(6-cloro-7-ciano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 3 a partir de (-)-(c_{is})-N-(7-ciano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,3 g, 3,07 mmol) y NCS (0,42 g, 3,07 mmol). El compuesto en bruto se purificó por cristalización para dar (-)-(c_{is})-N-(2H-6-cloro-7-ciano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-

dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,57 g, 40%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) 1,66 (m, 1H), 1,89-2,1 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,04-7,22 (m, 4H), 7,64 (a, 1H). e.e. = 100%, R_f = 22,9 min. (chiralpak OJ-H 25 x 0,46 cm, heptano:etanol = 9:1).

5 (MIM) = 457, $[\alpha]_D^{20} = -196^\circ$ (c = 1,01, THF).

Ejemplo 8

Preparación de (-)-(cis)-*N*-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida
(Fórmula I, R1 = CF₃, R2 = R3 = R4 = H, R5 = F)

10 a. (-)-(cis)-*N*-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa k, a partir de 0,408 g (1,07 mmol) de (-)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amina (Ejemplo 6, etapa h) dio el 15 compuesto del título (0,486 g, 95%).

b. (-)-(cis)-*N*-(7-Ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una preparación análoga a la del Ejemplo 5, etapa 1, a partir de (-)-(cis)-*N*-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,486 g, 1,01 mmol), CuCN (0,23 g, 2,57 mmol) y Cul (0,022 g, 0,1 mmol) dio el compuesto del título (0,397 g, 92%). Pf. 262-263°C. RMN ^1H (600 MHz, DMSO) 1,59-1,65 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,93 (d, J = 14,5, 1H), 4,40 (d, J = 11, 1H), 4,51 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,7, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,48 (d, J = 10,4, 1H), 7,63 (d, 25 J = 6,4, 1H), 9,36 (a d, J = 11,0, 1H). e.e. = 100%, R_f = 16,5 min. (chiralpakAD-H25*0, 46 cm, heptano:2-propanol = 9:1). (MIM) = 423. $[\alpha]_D^{20} = -224^\circ$ (c = 1,08, THF).

Ejemplo 9

Preparación de (-)-(cis)-*N*-(6-cloro-7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida
(Fórmula I, R1 = CF₃, R2 = Cl, R3 = R4 = H, R5 = F)

Una preparación análoga a la del Ejemplo 3 a partir de (-)-(cis)-*N*-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,245 g, 0,58 mmol) y NCS (0,08 g, 0,58 mmol). El compuesto en bruto se purificó por HPLC para dar el 35

compuesto del título (0,159 g, 60%). RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) 1,55 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 14,5$, 1H), 4,47 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 9,2$, 1H), 2,36 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 10,4$, 1H), 9,39 (a, 1H). e.e. = 100%, $R = 5,9$ min. (chiralpak AD-H 25 x 0,46 cm, 5 heptano:etanol = 9:1). (MIM) = 457, $[\alpha]_D^{20} = -198^\circ$ ($c = 1,0075$, THF).

Ejemplo 10

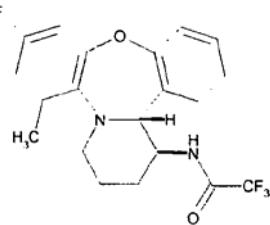
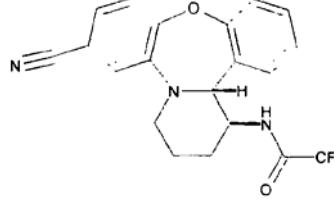
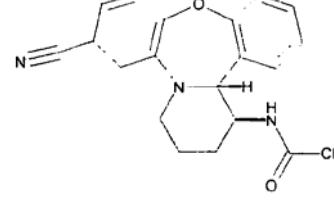
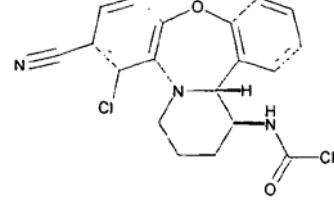
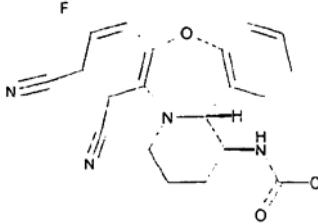
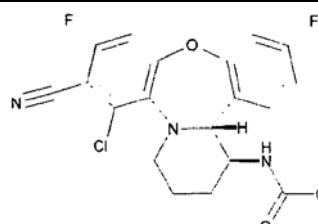
Actividad *in vivo* en rata

La inhibición de la ovulación después de la administración oral de los compuestos de la invención se estudió en ratas con ciclos maduras. Los 10 animales se trataron con compuesto de ensayo (administración oral) durante 1 ciclo completo (4 días, desde el estro hasta el proestro) y el número de óvulos en el oviducto se evaluó microscópicamente en la necropsia en la mañana del siguiente estro (esperado). Se calculó el número promedio de óvulos por rata; se definió la dosis activa mínima (MAD) como el nivel al cual el número 15 promedio de huevos se reduce en el 60% con respecto a los animales tratados con placebo.

Como es evidente a partir de la Tabla 1, los compuestos de la presente invención tienen una actividad mucho mayor *in vivo*. Inesperada y sorprendentemente, la combinación particular de sustituyentes 7-ciano y 8-fluoro produce un perfil de actividad superior al de compuestos relacionados con solamente una diferencia menor en el patrón de sustitución, tales como compuestos con un 7-ciano pero sin un flúor en la posición 7 o con un sustituyente 8-fluoro pero sin un sustituyente ciano en la posición 7 o los que combinan un sustituyente ciano y uno fluoro en posiciones diferentes de 7 y 8.

25 Tabla 1: Actividad progestagénica *in vivo* (inhibición de ovulación en ratas) de compuestos de 7-ciano-8-fluoro de la presente invención y de compuestos comparables con patrones de sustitución diferentes.

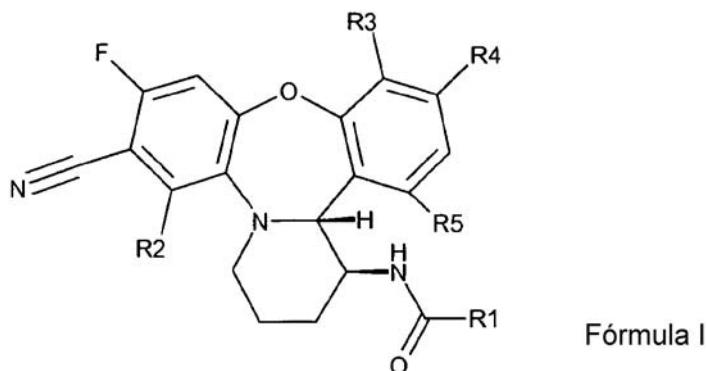
Número de ejemplo	estructura	MAD (mg/kg)
ejemplo 47 del documento WO03/084963		> 4
eutómero del ejemplo 52 del documento WO03/084963		> 4
eutómero de ejemplo 54 del documento WO03/084963		> 4
ejemplo 57 del documento WO03/084963		> 4
eutómero del ejemplo 58 del documento WO03/084963		0,38
ejemplo 59 del documento WO03/084963		> 4

Número de ejemplo	estructura	MAD (mg/kg)
ejemplo 60 del documento WO03/084963		aprox. 1
eutómero del ejemplo 63 del documento WO03/084963		aprox. 4
Ejemplo 2		0,014
Ejemplo 3		0,08
Ejemplo 4		0,02
Ejemplo 5		≤ 0,025

Número de ejemplo	estructura	MAD (mg/kg)
Ejemplo 6		< 0,02
Ejemplo 7		0,025
Ejemplo 8		0,01
Ejemplo 9		< 0,02

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepin-1-amina de acuerdo con la Fórmula I



5

en la que

10 R1 es alquilo (1-4C), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y R2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (1-6C) y CN; y cada uno de R3, R4, R5 son independientemente H o F.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque R2 es H.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque R2 es Cl.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque R2 es CN.

20

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 caracterizado porque R3 es H, R4 es H y R5 es H.

25

6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R3 es F y R4 y R5 son H.

7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado

porque R4 es F y R3 y R5 son H

8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R5 es F y R3 y R4 son H

5

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 caracterizado porque R1 es CF₃.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 caracterizado
10 porque R1 es CH₃.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R1 es CF₃ y cada uno de R2, R3, R4 y R5 es H.

15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R1 es CF₃, R2 es Cl y cada uno de R3, R4 y R5 es H.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R1 es CF₃, cada uno de R2, R3 y R4 es H y R5 es F.

20

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R1 es CF₃, R2 es Cl, R3 y R4 son H y R5 es F.

15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-14 que es levógiro.

25

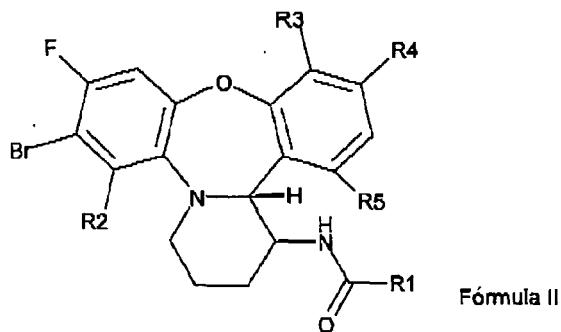
16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en terapia.

17. Una composición anticonceptiva que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un vehículo 30 anticonceptivamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para terapia de sustitución hormonal.
20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento de un trastorno ginecológico.
21. Un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un medicamento.
- 10 22. Un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un anticonceptivo.
- 15 23. Un uso de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el medicamento es para terapia de sustitución hormonal o para el tratamiento de un trastorno ginecológico.
24. Un compuesto (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepin-1-amina de acuerdo con la Fórmula II



- 20 en la que R1 es alquilo (1-4C), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y R2 es H; y cada uno de R3, R4, R5 son independientemente H o F.
- 25 25. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 para la producción de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.
26. Un método para producir un compuesto de Fórmula I mediante la conversión de un compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula I

mediante el uso de CuCN, opcionalmente en presencia de Cul.