



No. 11-177215- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:34:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ÁCIDO TRANS-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL]METIL]
(2-METIL-2H-TETRAZOL-5-IL)AMINO]-2,3,4,5-TETRAHIDRO-7,9-DIMETIL-1H-1-
BENZAZEPIN-1-IL]METIL]-CICLOHEXANCARBOXÍLICO.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de Diciembre de 2011

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177215-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:34:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD****PATENTE PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****P2011/000209****SOLICITUD DE:****1**☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** ELI LILLY AND COMPANY**Dirección:** Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285**Nacionalidad o Domicilio:** Estadounidense**Lugar de Constitución:** Estados Unidos de
América**Teléfono:** _____**Fax:** _____**E-mail:** _____**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** CARLOS R. OLARTE**Dirección:** Carrera 5 No. 34-03 Bogotá**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799**E-mail:** office@olartemoure.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.7478ta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)****Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA.**Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA.**Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA.**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US2010/040125

Fecha

Junio 28, 2010Publicación Internacional No. WO 2011/002696

Fecha

Enero 06, 2011**6****Título (54)** ÁCIDO TRANS-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL]METIL]
(2-METIL-2H-TETRAZOL-5-IL)AMINO]-2,3,4,5-TETRAHIDRO-7,9-DIMETIL-1H-1-
BENZAZEPIN-1-IL]METIL]-CICLOHEXAN CARBOXÍLICO.**Clasificación Internacional (51)** C07D 403/12; A61K 31/55; A61P 9/10.**Prioridad**SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 30, 2009

(31) Número de Solicitud

61/221,708

9**Comprobante de pago No.** 11-**Fecha** Diciembre de 2011

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-110.817

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. REGLA A.17.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/040125

Xinchao CHEN

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: China

Scott Alan FRANK

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

David Michael REMICK

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Steven Wayne PEDERSEN

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 124763

Bogotá D.C., Diciembre 22 de 2011 - 16:10:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396144	22/12/2011	6.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177215- -00000-0000

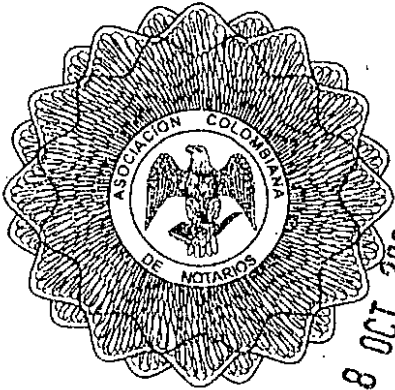
Fecha: 2011-12-22 17:34:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 22 de 2011 - 16:10:14

WK 9397304



28 OCT. 2008

ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres, dijeron: -----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones, los cuales son del siguiente tenor: -----

PODER -----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Fricri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003-----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United States of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

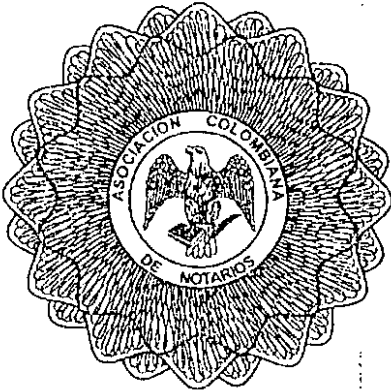
Todd Rokita Secretario de Estado-----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana-----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente.-----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283-----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos, ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson
Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María**

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA FRIERI
Frieri - Bogotá, D.C.



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

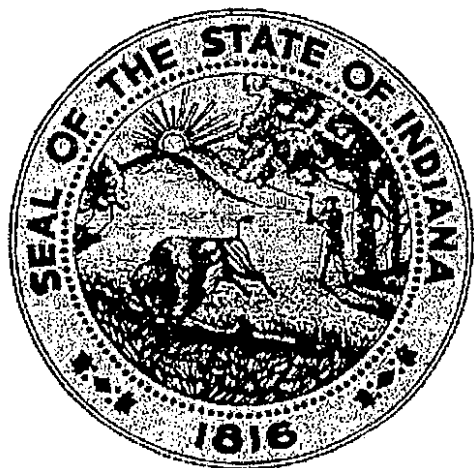
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Todd Rokita
Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

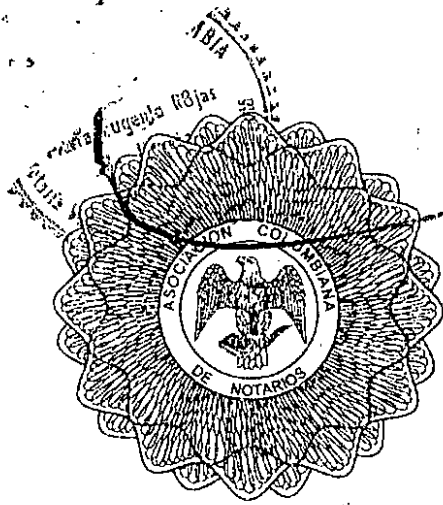
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Notario Público
Catherine Michel
Eugenio Rojas de la Cruz

Catherine Michel
Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte García

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urue

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUE

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1-227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Señ (6) hojas útiles de papel
común autorizado: Decreto 1743 de 1976) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintiseis de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

X17506

6/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/221,708 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from CHEN, Xinchao to ELI LILLY AND COMPANY, dated 16 July 2009 (16.07.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from FRANK, Scott, Alan to ELI LILLY AND COMPANY, dated 09 July 2009 (09.07.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from REMICK, David, Michael to ELI LILLY AND COMPANY, dated 09 July 2009 (09.07.2009)

X17506

5/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, FRANK, Scott, Alan
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, REMICK, David, Michael
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, PEDERSEN, Steven, Wayne
VIII-2-1(v)		an assignment from CHEN, Xinchao to ELI LILLY AND COMPANY, dated 16 July 2009 (16.07.2009)

13

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/002696 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/12 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040125

(74) Agents: MYERS, James, B. et al.; ELI LILLY AND COMPANY, Patent Division, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(22) International Filing Date:
28 June 2010 (28.06.2010)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/221,708 30 June 2009 (30.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

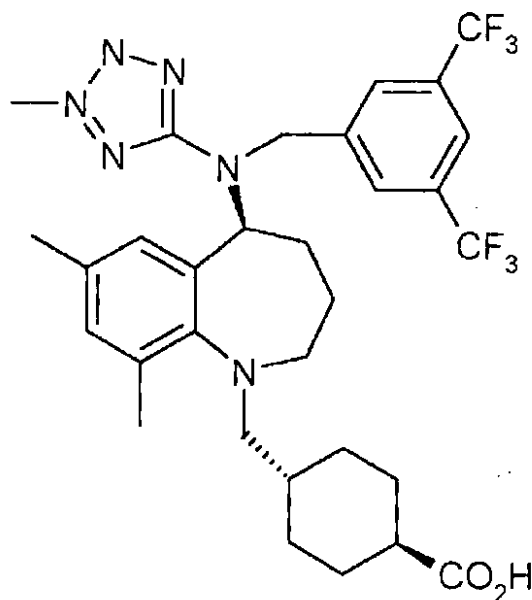
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Xinchao [CN/US]; Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). FRANK, Scott, Alan [US/US]; Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). REMICK, David, Michael [US/US]; Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). PEDERSEN, Steven, Wayne [US/US]; Eli Lilly And

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

Declarations under Rule 4.17:

[Continued on next page]

(54) Title: TRANS-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-BIS(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]METHYL] (2-METHYL-2H-TETRAZOL-5-YL)AMINO]-2,3,4,5-TETRAHYDRO-7,9-DIMETHYL-1H-1-BENZAZEPIN-1-YL]METHYL]-CYCLOHEXANECARBOXYLIC ACID



(57) Abstract: Abstract Compounds of a formula entitled, trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1H-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, as a free acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, hydrate, and hydrate in crystalline form; pharmaceutical formulations; and methods of use are disclosed.

WO 2011/002696 A1



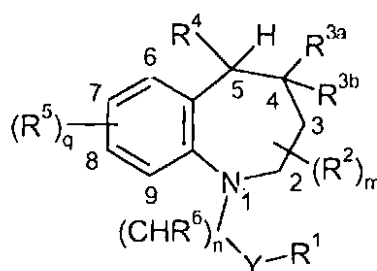
-
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

***Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid**

The current invention relates to *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, pharmaceutically acceptable salts and crystalline forms of this compound as well as to their preparation and methods of treatment using the compound.

Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular diseases (CD). Low plasma levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) with either normal or elevated levels of low density cholesterol (LDL-c) is a significant risk factor for developing atherosclerosis and associated coronary artery disease. Cholesteryl (or cholesterol) ester transfer protein (CETP) is a glycoprotein that facilitates the exchange of cholesteryl esters in HDL for triglycerides in triglyceride-rich lipoproteins. The net result of CETP activity is a lowering of HDL cholesterol and an increase in LDL cholesterol. This effect on lipoprotein profile is believed to be pro-atherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD.

Published PCT application WO 06/002342 discloses certain compounds having the structure below where R¹-R⁶ are described therein which are useful for treating cardiovascular diseases.



The above disclosure notwithstanding, a great need remains, for effective compounds useful to treat cardiovascular diseases including atherosclerosis and/or dyslipidemia.

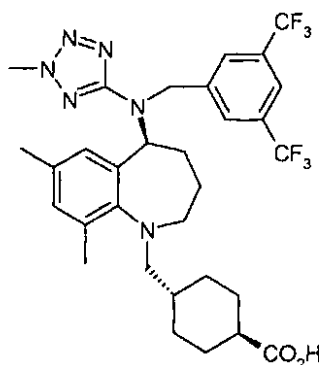
There is a need to provide compounds effective to treat cardiovascular disease via oral dosing, which are stable in an acidic environment such as that in the stomach.

-2-

Further once administered, the compounds need to exhibit sufficiently high bioavailability and/or oral exposure for greater efficacious treatment.

The present invention addresses these needs and provides a compound suitable for treatment of cardiovascular diseases including, but not limited to, dyslipidemia and atherosclerosis. The present invention provides a compound exhibiting particularly advantageous and unexpected properties. The physical and pharmacological properties of the presently claimed compound make it particularly suitable for formulating into tablets for oral dosing. The particular advantageous properties include, among others, greater stability, solubility, and/or bioavailability.

The present invention provides a compound which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, (identified according to its Chemical Abstracts Index Name (referred to herein as BCCA) having the structure of Formula I illustrated below, and pharmaceutically acceptable salts of this compound.



I

The compound, BCCA, can be a free acid (referred to herein as BCCA free acid), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as a solvate (referred herein as BCCA•solvate) and a hydrate (referred to herein as BCCA•hydrate). The solvate molecules include water (as the hydrate), methanol, ethanol, formic acid, acetic acid, and isopropanol.

The present invention provides a compound which is BCCA, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate or solvate thereof. In one form the compound BCCA is provided as a free acid. In other forms, BCCA is provided BCCA•hydrate or BCCA (either as a free acid or salt)•solvate in crystalline form. In still other forms, the present

invention provides BCCA from BCCA•hydrate or BCCA•solvate to an amorphous solid form.

The present invention provides a compound which is BCCA•hydrate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), which comprises peaks at: a) 7.5, 9.2, 10.7, and 15.5 ± 0.2 in 2θ ; b) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 15.0, 15.5, and 19.5 ± 0.2 in 2θ ; or c) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 11.3, 15.0, 15.5, 17.7, 19.5, and 25.1 ± 0.2 in 2θ .

In another form, the present invention provides a compound which is BCCA•hydrate in crystalline form characterized by a solid state NMR spectrum that comprises peaks referenced to adamantane ($\delta = 29.5 \text{ ppm}$) at: a) 175.6, 168.0, 61.1, 21.2, and 18.3 $\pm 0.2 \text{ ppm}$; b) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 61.1, 45.0, 21.2, and 18.3 $\pm 0.2 \text{ ppm}$; or c) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 139.9, 136.3, 61.1, 53.0, 49.8, 45.0, 21.2, and 18.2 $\pm 0.2 \text{ ppm}$.

In still other forms, BCCA is provided as BCCA•hydrate in crystalline form as characterized by at least one of the following: a) a X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) which comprises peaks at 7.5, 9.2, 10.7, and 15.5 ± 0.2 in 2θ or b) a solid state NMR spectrum which comprises peaks referenced to adamantane ($\delta = 29.5 \text{ ppm}$) at 175.6, 168.0, 61.1, 21.2, and 18.3 $\pm 0.2 \text{ ppm}$.

The present invention provides a compound which is BCCA• hemi-*tert*-butylamine salt• hemi ethanol solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), which comprises peaks at: a) 5.5, 9.0, 14.3, 22.0, and 22.5 ± 0.2 in 2θ ; or b) 5.5, 9.0, 14.3, 17.5, 18.2, 19.4, 20.6, 22.0, and 22.5 ± 0.2 in 2θ ; or c) 5.5, 9.0, 13.2, 13.6, 14.3, 15.2, 17.5, 18.2, 19.4, 19.8, 20.6, 22.0, and 22.5 ± 0.2 in 2θ .

The present invention provides a compound which is BCCA•formic acid solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), which comprises peaks at: a) 15.4, 16.9, 18.2, and 18.6 ± 0.2 in 2θ ; or b) 15.4, 15.7, 16.9, 18.2, 18.6, 19.5, 22.8, 25.7, and 25.5 ± 0.2 in 2θ ; or c) 13.0, 13.9, 15.4, 15.7, 16.9, 16.4, 18.2, 18.6, 19.5, 20.8, 22.8, 25.7, and 25.5 ± 0.2 in 2θ .

The present invention provides a compound which is BCCA•acetic acid solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), which comprises peaks at: a) 12.9, 15.1, 18.4, 19.4, and 20.8 ± 0.2 in 2θ ; or b) 12.9, 13.8, 15.1, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, and 20.8 ± 0.2 in 2θ ; or c) 11.00, 12.9, 13.8, 15.1, 15.6, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, 20.8, and 21.7 ± 0.2 in 2θ .

The present invention provides a compound which is BCCA *tert* butylamine salt•isopropanol solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), which comprises peaks at: a) 5.6, 11.3, 12.6, and 17.9 ± 0.2 in 2θ ; or b) 5.6, 8.0, 11.3, 12.6, 17.9, 20.4, and 24.1 ± 0.2 in 2θ .

In another form, the present invention provides a BCCA, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as a solvate where the solvate is selected from: water (also referred to as a hydrate), methanol, ethanol, isopropanol, formic acid, or acetic acid. The BCCA to solvate molar ratio can be from about 1:0.3 to about 1:1, more preferable between about 1:0.5 to about 1:1 ± 0.2 (BCCA or salt:solvate). Preferred solvates include water, isopropanol and ethanol.

In another form the present invention provides BCCA as a pharmaceutically acceptable salt. Preferred cations for the pharmaceutically acceptable salt can be selected from: sodium, potassium, magnesium, calcium, zinc, or a *tert*-butylamine (or *tert*-butyl ammonium). More preferred cations are sodium, calcium and *tert*-butylamine.

The present invention provides substantially pure BCCA as BCCA free acid or pharmaceutically acceptable salts thereof, BCCA•hydrate, BCCA•solvate (or BCCA•hydrate) and the BCCA salt•solvate in crystalline form (individually the “referenced BCCA form”). As used herein the term “substantially pure” refers to a composition comprising greater than 80% w/w of the referenced BCCA form, preferable greater than 95 % w/w of the referenced BCCA form, and yet more preferable, greater than 98 % w/w of referenced BCCA form. In a particularly preferred aspect, the present invention provides substantially pure BCCA•hydrate in crystalline form.

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising BCCA, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one of a pharmaceutically acceptable: carrier, excipient or diluent. In selected forms the pharmaceutical

16

-5-

composition comprises substantially pure BCCA as BCCA free acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, BCCA•solvate BCCA salt•solvate or BCCA•hydrate in crystalline form. In a particularly preferred aspect, the pharmaceutical composition comprising substantially pure BCCA•hydrate in crystalline form.

5 The present invention also provides a method of treating a patient for cardiovascular disease, wherein the method comprises administering an effective amount of BCCA to the patient. In preferred forms, the method comprises administering BCCA as BCCA•hydrate. In still other forms, the method comprises administering BCCA•solvate in crystalline form or BCCA•hydrate in crystalline form.

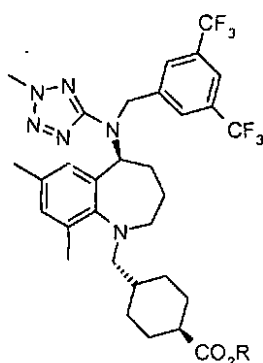
10 The present invention provides for the use of BCCA (as BCCA free acid or its pharmaceutically acceptable salt, BCCA salt•solvate, BCCA•hydrate, or BCCA•solvate in crystalline form, or BCCA•hydrate in crystalline form) according to the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases including but not limited to dyslipidemia and atherosclerosis.

15 The present invention provides BCCA (as BCCA free acid; BCCA salt •solvate, BCCA•hydrate, or BCCA•solvate in crystalline form according to the present invention) as a medicament. The present invention also provides BCCA (as BCCA free acid; or BCCA salt•solvate, BCCA•hydrate, BCCA•solvate in crystalline form, in crystalline form according to the present invention) for use in therapy.

20 The present invention provides BCCA (as BCCA free acid; or BCCA•hydrate, BCCA salt•solvate, or BCCA•solvate in crystalline form according to the present invention) for use in the treatment of cardiovascular diseases including but not limited to dyslipidemia and atherosclerosis.

25 The present invention also provides a compound having a structure illustrated below:

-6-

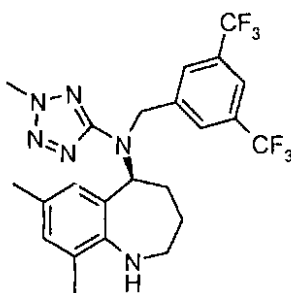


II:

wherein R is selected from a C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, and C₁₋₅ alkylphenyl to provide a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred R groups include C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, and C₁₋₅ alkylphenyl. Particularly preferred R groups include methyl, ethyl, phenyl and benzyl.

The term C₁₋₄ alkyl or C₁₋₅ alkyl as referred to herein includes a straight or branched alkyl chain having from 1 to 4 carbon atoms or 1 to 5 carbon atoms, respectively. The term haloalkyl refers an alkyl group having the one or more halogens attached to one or more carbon atoms. As noted above the alkyl group can be a straight or branched chain. Preferred halogens are fluorine, chlorine and bromine. Fluorine is particularly preferred.

In still yet another form, the present invention provides a compound which is

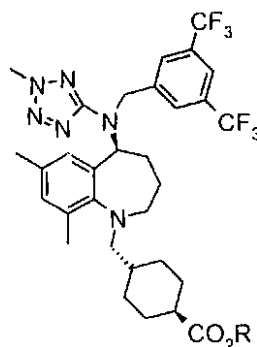


111

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention provides a method of preparing BCCA. The method includes de-esterifying a compound of the formula II below:

-7-



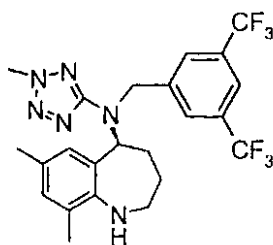
II

wherein R is selected from a C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, or C₁₋₅ alkylphenyl to provide a compound of formula I, or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof to provide BCCA or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred R groups include C₁₋₄ alkyl, phenyl, and C₁₋₅ alkylphenyl. Particularly preferred R groups include methyl, ethyl, phenyl and benzyl.

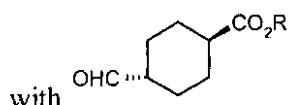
The method can also include deprotecting a protected carboxylic acid substituent on the cyclohexyl group. Examples of various acid protecting functionalities, methods of
10 preparing the protected acids, and methods for deprotecting the acids can be found in "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed. Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999. It will be recognized by those skilled in the art that in addition to the carboxylic acid and protected carboxylic acid other functional groups that can be readily converted to a carboxylic acid can be used in place the
15 carboxylic acid or protected acid. Such functional groups, preparations, and transformations of these groups to carboxylic acids can be found in "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" by Larock, R.C, Wiley VCH, 1999 and in "March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure" Smith, M.B., and March, J., Wiley-Interscience, 6th Ed.
20 2007.

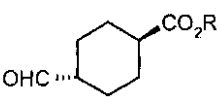
In still yet another form, the present invention provides a method as described above and further including condensing a compound of the formula III below

-8-



III



with , where R is as described above, to provide the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. As noted above the carboxylic acid, ester or protected acid illustrated as CO₂R in the structure immediately above can be replaced with a functional group that can be transformed into the carboxylic acid or protected acid.

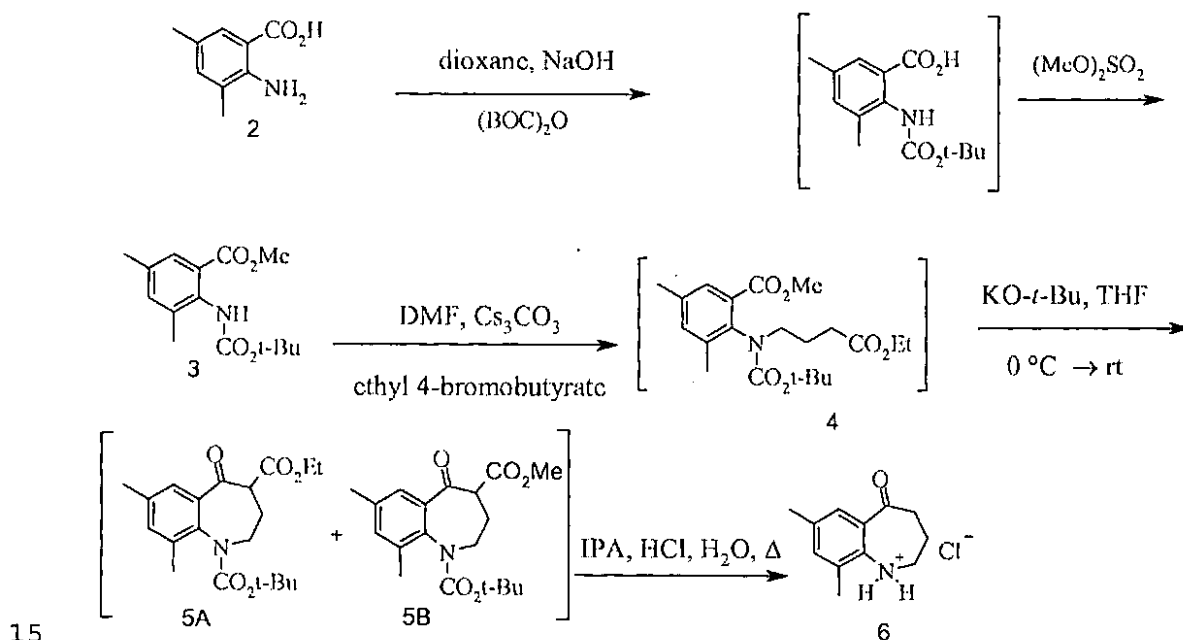
Preferably an effective CETP inhibitor compound should be stable both chemically and thermally, exhibit sufficient solubility for ease of administration and formulation, and maintain sufficient activity. Furthermore, compounds should exhibit a sufficiently high bioavailability to provide amounts of the compound *in vivo* for effective treatment. These properties exhibited by BCCA are not taught nor predictable by the prior art.

BCCA•hydrate can be stored at ambient temperature with minor or very little degradation. The compound, BCCA•hydrate in crystalline form has an onset of desolvation and/or melting as measured by differential scanning calorimetry greater than about 50 °C, which renders it acceptable for standard industrial processes such as milling. Further, BCCA, BCCA *tert*-butyl amine salt • isopropanol solvate, BCCA hemi *tert*-butyl amine salt • hemi ethanol solvate and BCCA•hydrate in crystalline form are non-hygroscopic when stored at ambient temperature. In addition pharmaceutically acceptable salts, such as the calcium and zinc salts, are essentially non-hygroscopic when stored at ambient temperature.

BCCA as the free acid, salt, solvate or hydrate in crystalline form can be prepared according to the following procedures illustrated generally below in Schemes 1, 2, 3 and 4 more specifically described in the following preparations and Examples.

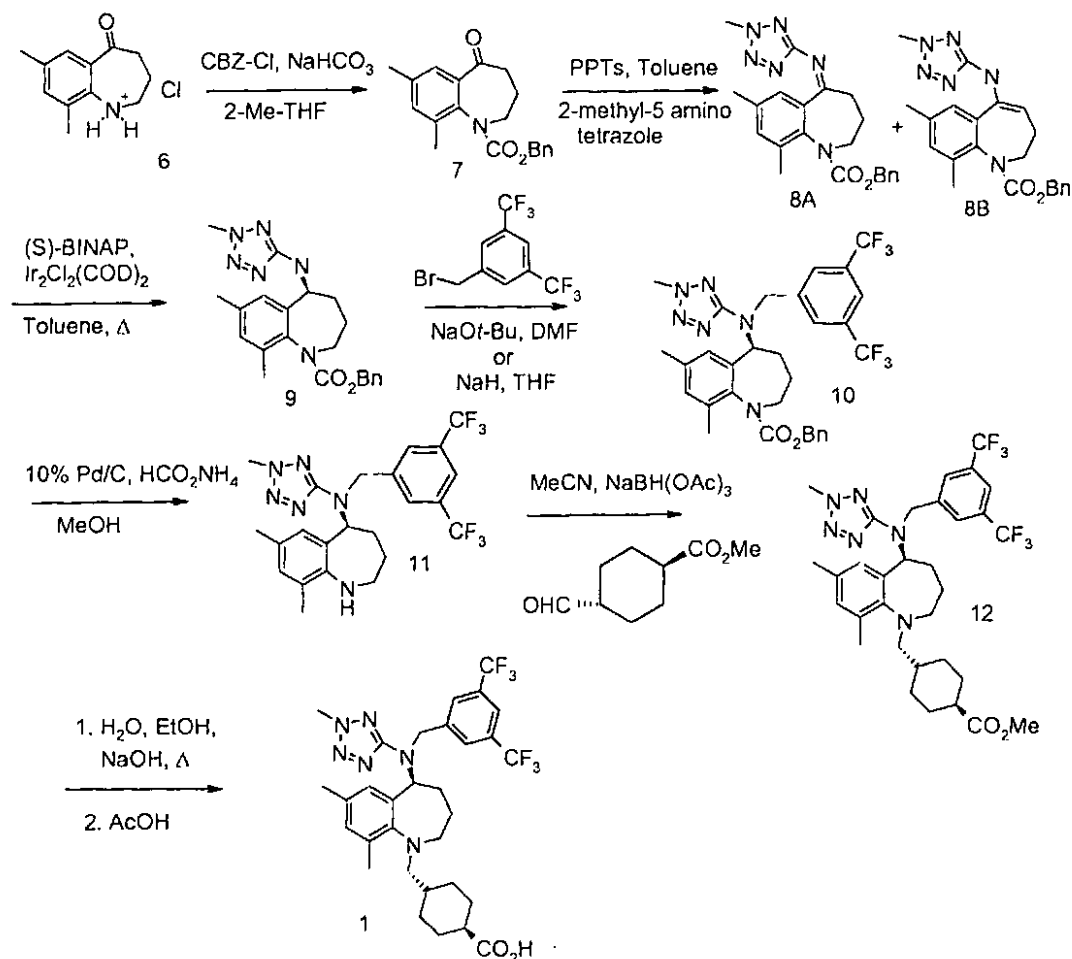
The following abbreviations are used herein: ACN refers to acetonitrile; AcOH refers to acetic acid; (S)-BINAP refers to S-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl; CBZ-Cl refers to benzyl chloroformate; cpd refers to compound; Bn refers to benzyl; DMF refers to dimethyl formamide; Δ refers to the application of heat; DI water refers to deionized water; eq refers to equivalents; erbumine refers to *tert*-butyl amine (or *tert*-butyl ammonium salt), 2,2-dimethylethyl amine or 2-methyl-2-propanamine; IPA refers to isopropyl alcohol; M refers to moles/liter; mol refers to moles; MTBE refers to methyl *tert* butyl ether; N refers to a normal solution; PPTS refers to pyridinium *p*-toluenesulfonate; TFA refers to trifluoroacetic acid; THF refers to tetrahydrofuran; RT refers to room temperature. Unless noted to the contrary, the compounds illustrated herein are named and numbered using CHEMDRAW ULTRA AUTONOM version 7.0.1 or Symyx® Draw version 3.2.

Scheme 1



-10-

Scheme 2

Preparations:

- All non-aqueous reactions were performed under a dry atmosphere of nitrogen unless otherwise specified. Unless noted to the contrary, commercial grade reagents and anhydrous solvents were used as received from vendors and no attempts were made to purify or dry these components further. Removal of solvents under reduced pressure was accomplished with a Buchi rotary evaporator at approximately 28 mm Hg pressure using a Teflon-lined KNF vacuum pump. Flash column chromatography was carried out using Kieselgel silica gel 60. Proton NMR spectra were obtained on a Bruker AC 300 MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer and are reported in ppm δ values, using tetramethylsilane as an internal reference. The API Mass spectroscopic analyses were performed on a Finnegan LCQ Duo Ion Trap or a PEsCix API 150EX mass spectrometer, using electro spray ionization (ESI) or atmospheric pressure chemical

19

-11-

ionization (APCI). HPLC analyses were conducted using a Waters Symmetry C18, 5 μ m, WAT046980, 3.9x150 mm column. The elution system consisted of 95:5 (0.1% TFA in H₂O)/(0.1% TFA in CH₃CN) gradient elution to 0:100 (0.1% TFA in H₂O)/(0.1% TFA in CH₃CN) over 10 min, followed by 0.1% TFA in CH₃CN isocratic elution for 15 min.

- 5 The flow rate was 1 mL/min. UV Detection was performed at 254 nm or 220 nm. Selected physical properties as listed above of the preparations and examples were compared to known samples for identification and purity assessment.

Preparation 1

Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3,5-dimethylbenzoate (3)

- 10 Charge a 22 L flask, equipped with overhead agitation, condenser, heating mantle, a 5 L addition funnel and N₂ purge with 2-amino-3,5-dimethylbenzoic acid (2) (705 g, 4.27 moles, 1.0 eq, prepared essentially according to the procedures disclosed in Chemische Berichte 1992, 125(4), 849-855) and sodium hydroxide (8.08 kg, 8.46 moles). Heat the resulting dark solution to 45 °C with stirring. Charge the addition funnel with di-
- 15 *t*-butyldicarbonate (1.92 kg, 9.08 mols) dissolved in 1,4 dioxane (2.75 L, 22.7 moles). Add the di-*t*-butyldicarbonate solution to the flask and stir over night while maintaining the reaction temperature at about 45 °C. Charge the addition funnel with additional di-*t*-butyldicarbonate (0.961 kg, 4.27 moles), dissolved in 1,4 dioxane 500 mL), and slowly add the contents to the flask while stirring and maintaining the reaction temperature at
- 20 about 45 °C. After the reaction is complete drop wise add dimethyl sulfate (607.1 mL, 6.40 moles); stir overnight while allowing reaction temperature to cool to room temperature. Filter the resulting slurry, collect the solid, and wash with water (2x2 L). Dry in a vacuum (50 °C) to yield the title compound as a crude material (748 g).

25

Preparation 2

Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonyl(4-ethoxy-4-oxobutyl)amino)-3,5-dimethylbenzoate (4)

- Charge a 22 L flask, equipped with overhead agitation, heating mantle, condenser and a N₂ purge, with DMF (10 L), ethyl-4-bromobutyrate (1.07 kg, 787.8 mL, 5.32 moles), cesium carbonate (2.92 kg, 22.5 moles), and methyl 2-(*tert*-
- 30 *butoxycarbonylamino*)-3,5-dimethylbenzoate (1,000.0 g, 3.54 moles). Heat the resulting mixture to about 55 °C and stir for about 48 hours. Cool; filter off the solid; and wash the solid with MTBE (2x4 L). Combine the filtrate and the MTBE washings into a 50 L flask

-12-

and cool to less than about 5 °C. Add water (6 L) to quench the reaction. Separate the layers. Wash the aqueous layer with MTBE (3 L); combine the organic layers; and wash the resulting organic solution with brine (2x3 L). Dry the organic solution over Na₂SO₄; filter; and wash the collected solids with MTBE to yield 1.582 kg of the title compound.

5

Preparation 3

Tert-butyl 4-ethyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-*1H*-benzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate (5A) and *tert*-butyl 4-methyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-*1H*-benzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate (5B)

10 Charge a 22 L flask, equipped with an overhead stirrer, a thermocouple, a 5 L addition funnel, nitrogen purge and a cooling bath, with methyl 2-(*tert*-butoxycarbonyl(4-ethoxy-4-oxobutyl)amino)-3,5-dimethylbenzoate (700 g, 1.78 moles) dissolved in THF (3.5 L) and cool to less than about 5 °C. Charge the addition funnel with 1 M potassium *tert*-butoxide in THF (KO^{*t*}-Bu, 3.56 moles, 1M) and dropwise add to the cooled THF
15 solution while maintaining the reaction temperature to a temperature around 5 °C. After the addition, if complete, allow the reaction mixture to warm to ambient temperature. After the reaction is complete, cool the mixture to less than 10 °C and slowly add 2.5 M HCl to provide a mixture with a pH of less than about 3. Add MTBE (4 L) and stir; then separate the organic layer from the aqueous layer. Extract the aqueous layer with MTBE
20 (2 L). Combine the organic layers and sequentially wash with and brine (2x3 L). Dry the organic layer over MgSO₄; filter; and rinse the collected solid with MTBE. Combine the filtrate solutions, and remove the solvent under vacuum to yield a mixture of the title compounds as an orange oil (670 g).

25

Preparation 4

7,9-Dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[b]azepin-5(2*H*)-one hydrochloride (6)

Charge a 5 L flask equipped, with an overhead stirrer, heating mantle, thermocouple, nitrogen purge and a teflon transfer line, with the mixture of *tert*-butyl 4-ethyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-*1H*-benzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate and
30 *tert*-butyl 4-methyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-*1H*-benzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate (1286 g, 3.56 moles) dissolved in IPA (2 L) and heat the resulting mixture to 50 °C. In a separate 12 L flask, equipped with an overhead stirrer, heating mantle,

-13-

- thermocouple, and nitrogen purge to a scrubber, add 5 N NaOH (1 L) and H₂O (3 L). Thereafter add HCl (conc, 1.87 L, 21.8 moles) to the 12 L flask and heat to 50 °C. Transfer the contents of the 5 L flask to the 12 L flask via the transfer line while flushing with N₂ to remove the off gases from the reaction. After the addition, warm the resulting mixture to 80 °C, and continue the N₂ flush. After the reaction is complete allow the reaction mixture to cool to less than about 20 °C. Add MTBE (4 L), and adjust the pH to neutral with aqueous NaOH. Transfer the resulting reaction mixture to a 22 L flask and separate the layers. Wash the aqueous layer with MTBE (2x2 L). Combine the organic washings and wash with brine (2 L), dry over MgSO₄, filter and rinse with MTBE.
- 10 Concentrate the filtrate to a dark oil. Dissolve in IPA (8 volumes) and transfer to a 12 L flask equipped with an overhead stirrer, thermocouple, 1 L addition funnel and N₂ purge. Charge the addition funnel with HCl (conc. 765 mL) and add drop-wise over about 1 hr to the IPA solution. Stir the resulting slurry for about 1-2 hrs, filter, rinse the solids with cold IPA (3x500 mL), and dry the solid over night at about 50 °C to yield 561 g of the
- 15 title compound.

Preparation 5

- Benzyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (7)
- Charge a 22 L flask with an overhead stirrer, thermocouple, 3 L addition funnel, baffle, cooling bath and N₂ purge and 7,9-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-5(2*H*)-one hydrochloride (1,000 g, 4.43 moles). Add 2-methyltetrahydrofuran (6.44 kg, 7.5 L, 74.5 moles) and agitate the off-white slurry. Cool to 5-15 °C. Add water 2.5 L, 138.8 moles and Na₂CO₃ (1.12 kg, 3 moles) to the addition funnel then slowly add to the reaction mixture at a fast drip over about 25 m. Charge a 2 L addition funnel with benzyl chloroformate (91.59 kg, 8.86 moles) add dropwise to the reaction, while maintaining the
- 20 reaction mixture below about 15 °C. Transfer the resulting mixture to a flask equipped with a condenser and heat to 25-25 °C and stir for about 50 h. Cool to about 15 °C, add HCl (5 M, until the pH is about 5). Separate the layers. Extract the aqueous layer with methyltetrahydrofuran (4 L); combine the organic layers and wash with water (4 l). Concentrate the organic layer at about 40 °C. Add IPA (4 L) and then concentrate to 2 L.
- 30 Transfer to a 12 L flask equipped with an overhead stirrer, thermocouple, heating mantle condenser, 2 L addition funnel and N₂ purge. Heat the flask contents to about 70-80 °C and add heptane (5 L). Slowly cool to RT overnight; seed the mixture if necessary to

-14-

induce crystallization of the titled compound. Cool and collect the solid; rinse the solid with cold heptane and dry in a vacuum at 50 °C to provide 1,316 g of the title compound.

Preparation 6

5 Mixture of (*Z*)-benzyl 7,9-dimethyl-5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-ylimino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (8A) and (*E*)-benzyl 7,9-dimethyl-5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-ylamino)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (8B)

Charge a 12 L flask equipped, with an overhead stirrer, heating mantle, thermocouple, condenser, Dean Stark trap, and N₂ purge, with benzyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (920 g, 2.84 moles) and
10 toluene (400 mL). Add toluene (500 mL) to the Dean Stark trap and begin agitation. Add 2-methyl-5-aminotetrazole (563.8 g, 5.69 moles) and PPTS 364.8 g, 0.5 moles) and heat the resulting mixture to reflux. Add cold water 5 L and pour into a NaHCO₃ (850 g) solution while monitoring the pH to prevent the mixture from becoming acidic. Separate
15 the layers and wash the aqueous layer with toluene (4 L). Combine the organic layers and wash with water (2x4L), dry over NaSO₄, filter and rinse the solid with toluene. Concentrate the filtrate in vacuo at about 55 °C to yield 1.186 kg of a mixture of compounds title above.

20 Preparation 7

(*S*)-benzyl 7,9-dimethyl-5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-ylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (9)

Charge an autoclave with a mixture of (*Z*)-benzyl 7,9-dimethyl-5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-ylimino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate and (*E*)-benzyl
25 7,9-dimethyl-5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-ylamino)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (4.04 g, 10 mmole), *S*-(*-*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl ((*S*)-BINAP, 60 mg, 96.3 μmoles), KI (415 mg 24 mmole, KI can be deleted if desired.) and di chloro-bis((1,2,5,6 *eta*)-1,5-cyclooctadiene)diiridium (Ir₂Cl₂(COD)₂ (927 mg 40.2 μmoles). Purge the autoclave with nitrogen. While maintaining an oxygen free
30 environment, add degassed toluene (50 mL, 472.8 mmol) and seal the autoclave. Heat to 100 °C under 500 psi H₂ for 66 h. Cool the reaction mixture to RT and vent. Filter the solids and collect the organic mixture. Wash the organic mixture with water (2 x 25 mL);

-15-

dry over Na₂SO₄, and filter. Collect the filtrate and remove the solvent under vacuum to provide the title compound (3.99 g, 88.7 % ee by HPLC).

Preparation 8

5 (*S*)-benzyl 5-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino)-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (10)

Charge a vial with (*S*)-benzyl 7,9-dimethyl-5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-ylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate (100 mg 246 μmoles), NaH (23 mg 60% in mineral oil, 575.1 μmoles) and THF (9.2 ml, 24.6 mmoles). (Alternatively,
10 potassium *tert*-butoxide in DMF can be used in place of NaH and THF.) Stir the reaction mixture at RT for 10 m. Add 3,5 bis(trifluoromethyl)benzylbromide (173.8 mg 566.2 μmoles) dropwise over 30 min. After about 19 h, add NaH (10 mg, 60% mineral oil) and stir for an additional 1 h. Partition the reaction mixture between EtOAc (50 mL) and brine (2x25 mL). Collect the organic layers and dry over Na₂SO₄. Filter and then
15 concentrate the filtrate to yield an oil. Partition the oil between ACN (50 mL) and heptane (2x25 mL). Collect the CAN layer; dry to yield an oil (189 mg) of the title compound.

Preparation 9

20 (*S*)-N-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-7,9-dimethyl-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-amine (11)

Charge a 1 L flask with ammonium formate salt (39.0 g, 618.0 mmoles) and 10%Pd/C (3.91 g) and (*S*)-benzyl 5-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino)-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate
25 (39.1 g, 61.8 mmoles) dissolved in MeOH (391 mL, 966 moles). Stir the resulting slurry at RT and monitor by HPLC. After the reaction is complete, filter to collect the solid. Rinse the solid with MeOH (100 mL). Combine the filtrate solutions and organic washes and then dry over Na₂SO₄. Filter and concentrate to dryness. Dissolve in MeOH (92 mL) and seed with seed crystals of the titled compound. Cool and store over night to yield
30 14.03 g, 45.5% of the titled compound, 99.92% ee by HPLC.

-16-

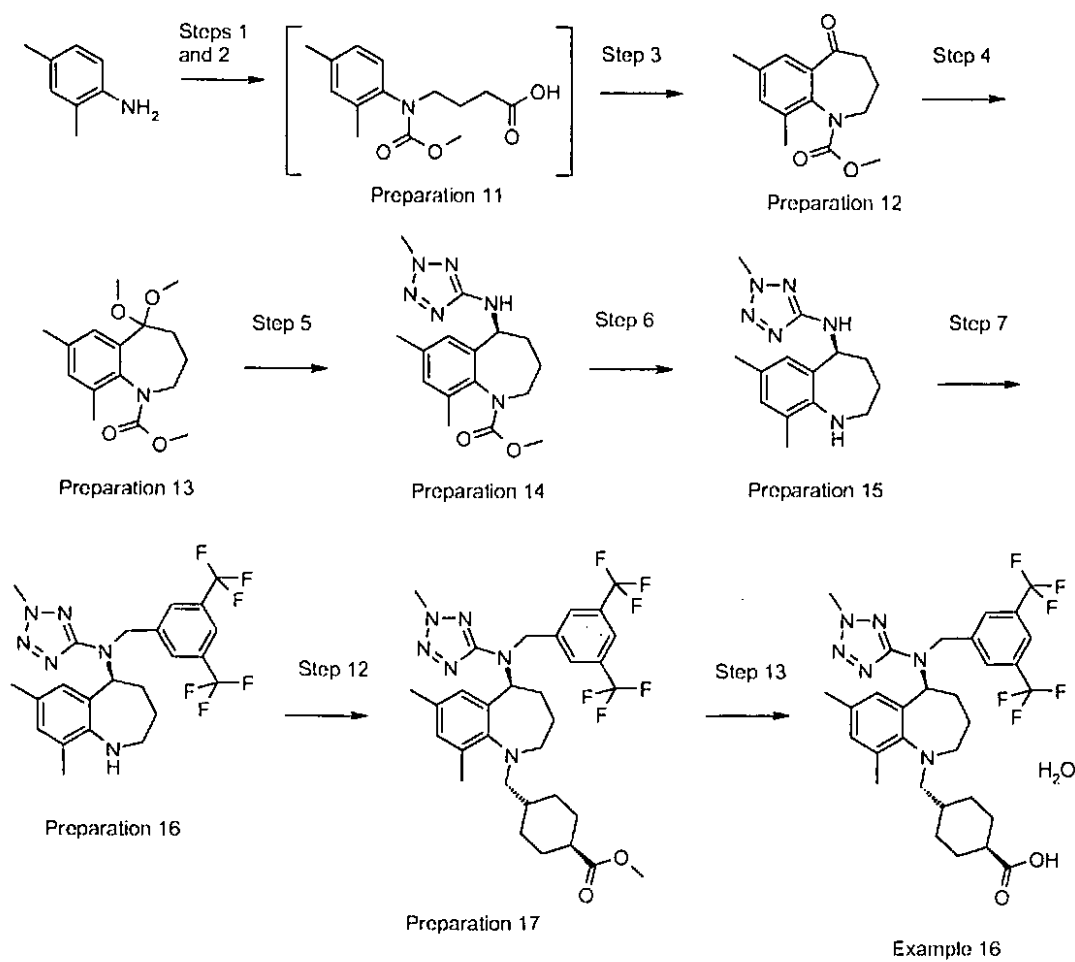
Preparation 10

(*Trans*)-methyl 4-(((*S*)-5-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino)-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate (12)

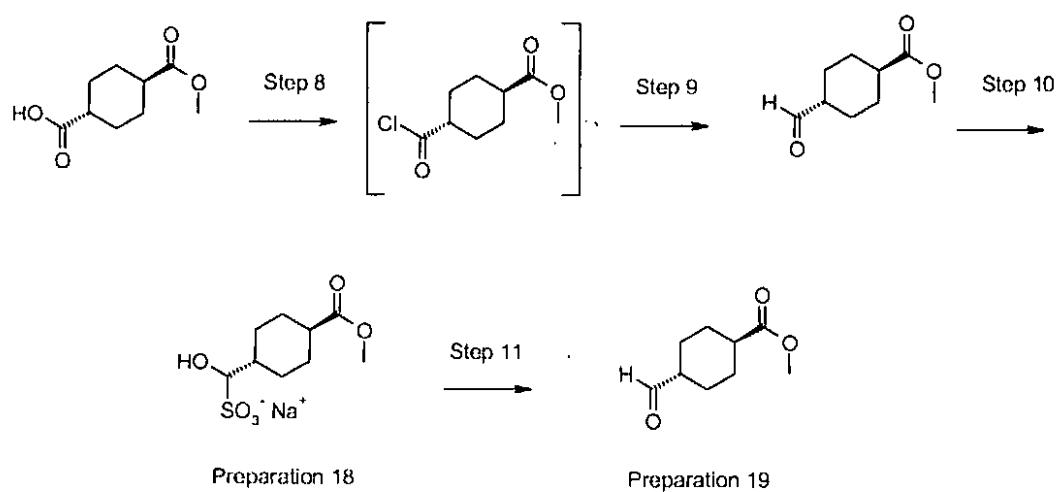
- 5 Charge a flask equipped with an overhead stirrer, temperature probe, nitrogen inlet with (*S*)-N-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-7,9-dimethyl-*N*-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-amine (5 g, 10.03 mmols,) and sodium triacetoxyborohydride (3.19 g, 15.05 mmols) and acetonitrile (40 mL). Immerse the flask in an ice bath to cool the slurry to below about 5 °C, then add (*trans*)-methyl 4-
- 10 formylcyclohexanecarboxylate (2.99 g, 17.57 mmols, prepared essentially according to the procedures in Houpis, I. N. et al, Tetrahedron Let. 1993, 34(16), 2593-2596 and JP49048639) dissolved in THF (10 mL) via a syringe while maintaining the reaction mixture at or below about 5 °C. Allow the reaction to warm to RT and stir overnight. Add NH₄Cl (25 mL, 50% saturated aqueous solution) and separate the aqueous layer from
- 15 the organic layer. The pH of the organic layer should be about 5.5. Warm the organic layer to about 45 °C and add water (16 mL). Add a seed crystal of the titled compound and cool to about 35 °C. Collect the resulting solid by filtration and rinse with ACN. Dry to provide 5.80g of the title compound.

-17-

Scheme 3: Alternate method for preparing BCCA



Scheme 4



-18-

Preparation 12

Methyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-carboxylate

Step 1: Evacuate to less than -0.08 MPa a 3000 L glass-lined reactor and then fill
5 with N₂ to normal pressure and repeat three times. Under N₂, charge the reactor with 2,4-
dimethyl aniline (300.0 kg) and triethylamine (873.0 kg) while stirring. Warm the
mixture to 70-75 °C and then add ethyl 4-bromobutyrate (604.0 kg) at a rate of 20-25
kg/hour through a 500 L additional vessel while maintaining the 70-75 °C temperature.
Stir the mixture at 70-75 °C for 2 hours and then test for reaction completion by GC. The
10 reaction is considered complete when the content of 2,4-dimethyl aniline of two
continuous samples is less than 3% and the content of the impurity (ethyl 4-((2,4-
dimethylphenyl)(3-(propionyloxy)propyl) amino)butanoate) is less than 10%. Fifty-six
hours later, the content of the impurity is less than 10%, but the content of 2,4-dimethyl
aniline is still greater than 3%, so extra ethyl 4-bromobutyrate (6.0 kg) is added to the
15 mixture, then 17.5 hours later, the content of 2,4-dimethyl aniline is still greater than 3%
but the reaction is quenched.

Cool the reaction to 15-25 °C and transfer to two 5000 L glass-lined reactors. For
each reactor, add water (1200.0 kg) and toluene (1044.0 kg). Stir the mixture for one
hour and hold for one hour before separation. Combine the organic phase of the two
20 reactors and wash with water (1200.0 kg x 2) twice. Sample the organic phase to ensure
the triethylamine is less than 23%.

Concentrate the organic phase at 50-60 °C under reduced pressure ($\leq$ -0.08MPa)
until no fraction came out and the weight % of triethylamine is less than 0.1% and the KF
is less than 1%. Cool the mixture to 20-30 °C and use the product (ethyl 4[(2,4
25 dimethylphenyl)amino]butanoate) in the Step 2 directly.

Gas chromatograph (GC): column: HP-5, 30 m length×0.32 mm ID × 0.25μm film
or column equivalent; carrier gas: Helium gas; flow rate 1.90 mL/min; run time: 22.5min;
Program: Initial temp: 50 °C (On) and Initial time: 2.00 min; Ramps: 1 Rate: 20 Final
temp: 260 Final time: 10.00; Ramp #2: 0.0 (Off); inlet temp 250 °C; detection temp:
30 300 °C.

23

-19-

Ret times: 1) (13.56 min) ethyl 4[(2,4 dimethylphenyl)amino]butanoate; 2) (17.40) ethyl 4-((2,4-dimethylphenyl)(3-(propionyloxy)propyl)amino)butanoate; 3) (8.38 min) 2,4-dimethyl aniline.

Step 2: Charge a 2000 L glass-lined reactor with toluene (742.0 kg) and ethyl 4[(2,4 dimethylphenyl)amino]butanoate (171.0kg). Stir the mixture and add sodium carbonate (77.0 kg) in portions. Maintain the temperature at 20-25 °C and add methyl chloroformate (96.2 kg) at a rate of 18 kg/hour. Stir the mixture at 20-25 °C and monitor after one hour by GC. The reaction is considered complete when content of ethyl 4[(2,4 dimethylphenyl)amino]butanoate is less than 1%. Transfer the mixture to a 5000 L glass-lined reactor and rinse the 2000 L with toluene (75 kg). Add a solution of NaOH (87.2 kg), methanol (934.0 kg) and water (1482.0 kg) at a rate of 360-400 kg/hour while maintaining the temperature at 20-25 °C. Then, heat the mixture to 55-65° C and stir at 55-60 °C. After one hour, test a sample by HPLC to determine the level of ethyl 4[(2,4 dimethylphenyl)amino]butanoate. Cool the mixture to 20-30 °C, hold for one hour, and then separate. Concentrate the aqueous phase at 40-50 °C under reduced pressure (less than or equal to 0.09MPa) until 929 kg of methanol distilled out.

Cool the mixture to 15-25 °C, add water (256.5kg), stir for 0.5 hr, and extract with dichloromethane (342.0 kg × 2). Reduce the temperature to 0-5 °C and maintain, and add conc. HCl (269.0kg) at the rate of 40-50 kg/hour to adjust the pH to 1-2. Heat the mixture to 15-25 °C and stir for 1 hour while maintaining this temperature. Separate, extract the aqueous phase with dichloromethane (684.0 kg × 2), and combine the organic phases. Wash the organic phase twice with 0.5% HCl (342.0 kg × 2) and then twice with conc. HCl (3.4 × 2 kg). Concentrate the organic phase under reduced pressure (less than or equal to -0.08 MPa; 40-50 °C) until no fraction came out. Add dichloromethane (250.0 kg) to the residue (4-[(2,4-dimethylphenyl)-methoxycarbonyl-amino]butanoic acid) (Preparation 11) and use in the next step directly. 190.0kg (407.4kg solution); Yield: 98.5%; Purity: 97.8%.

HPLC: column: Waters XTerra MS C18; 4.6 x 150 mm, 3.5 µm; 230nm detection; flow rate of 1.0 ml/min; temp 25 °C; isocratic mobile phase: A:ACN; B:H₂O + 0.1% H₃PO₄ (v/v). Ret time: (13.86 min) 4-[(2,4-dimethylphenyl)-methoxycarbonyl-amino]butanoic acid.

-20-

Step 3: Evacuate a 3000 L glass-lined reactor to less than -0.08 MPa, fill with nitrogen gas to normal pressure, and repeat for 3 times. Charge with dichloromethane (1900.0kg), 4-[(2,4-dimethylphenyl)-methoxycarbonyl-amino]butanoic acid (190.0kg) and DMF (11.4kg) and stir. Cool the mixture to -5-0 °C, and while maintaining this

5 temperature, add thionyl chloride (85.3 kg) at the rate of 18 kg/hr. Stir the mixture at -5-0 °C. One later, monitor the reaction by HPLC to determine if the content of 4-[(2,4-dimethylphenyl)-methoxycarbonyl-amino]butanoic acid is less than 1%. For sampling, add the sample to methanol and evaluate by HPLC. Concentrate the mixture at 40-45 °C under normal pressure until no more fraction is observed, and then cool to 15-25 °C.

10 Then, concentrate at 40-45 °C under reduced pressure (less than or equal to -0.08 MPa) until no more fraction is observed. Dilute with dichloromethane (1031.0kg). Add drop wise a solution of dichloromethane (1030.0 kg) and anhydrous aluminum chloride hexahydrate (287.2 kg) at 30-35 °C. Stir the mixture at 35-45 °C for 2 hrs later and then monitor by HPLC until the content of Methyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

15 1-benzazepine-1-carboxylate is greater than 80%. (Take the mixture, add it into methanol and send it to be detected by HPLC) Quench the mixture with a mixture of water (1140.0 kg) and ice (570.0 kg) and maintain the temperature at 0-10 °C and stir for 1 hour. Warm the mixture to 15-25 °C, stir for 0.5 hr, hold for 0.5 hr and separate. Wash the organic phase with water (814.0 kg × 2). Add silica gel (380.0 kg) to the organic phase and stir

20 the mixture for 1 hour. Filter the mixture, rinse the cake with dichloromethane (339.0 kg) and combine the filtrate. Concentrate the filtrate at 40-45 °C under reduced pressure (less than or equal to -0.08 MPa) until 150-200 L mixture remains.

Add heptane (190.0 kg), cool the mixture to 15-20 °C by recycle water, and then cool to 0-5 °C by brine. Stir the mixture at this temperature to crystallize. Filter the

25 mixture, dry the filter cake at 35-40 °C in a drying room to obtain 80.9 kg of off-white solid. HPLC 97.9%. Store in a dry and sealed place under the protection of nitrogen.

HPLC procedure: same as for step 2 above. Ret time (14.71 min) methyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-carboxylate.

30

Preparation 13

Methyl 5,5-dimethoxy-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-carboxylate

24

-21-

Step 4: To a solution of methyl 7,9-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-carboxylate (1000 g; 1.00 equiv; 4.04 moles) in methanol (2.50 L) and trimethoxymethane (9.10 moles; 995.42 mL; 965.55 g) equipped with an overhead stirrer at ambient temperature under a blanket of nitrogen, add Amberlyst™ 15 (100 g). Heat
5 the reaction mixture to 50 °C and maintain the temperature for 1 hour. After 1 hour, the reaction is complete.

Cool the reaction mixture to ambient temperature and filter the Amberlyst beads and rinse with methanol (500 mL). Set up a cannula and add the solution into a 0.1 M KOH solution (1 L) with overhead stirring, followed by H₂O (1500 mL). Stir the slurry
10 for 20 min and then filter using a 32 cm ceramic filter with a polypropylene pad. Wash the cake with 4 x 1 L of water and pull to dryness on the filter. Dry in the vacuum oven overnight at 60 °C. After overnight, break the chunks up and continue to dry at 60 °C overnight. Crude yield after drying: 1235g. Dissolve crude solids in 5 volumes of
15 heptane (6 L), heat to 70 °C, and stir 15min at 70 °C. Cool the solution to 55 °C, at which point the reaction is seeded. Continue to cool slowly and the product starts to come out at ~45 °C. Continue to cool slowly to room temperature and then let the slurry stir overnight. Filter the product slurry over a polypropylene pad. Rinse the cake with 2 x
500mL of heptane. Pull dry on the filter and then place in the vacuum oven at 45 °C until dry (~4 days). 766g. 99.9% pure by HPLC.

20 HPLC: Zorbax Bonus-RP 50 x 4.6 mm, 1.8 µm; 2 ml/min, 40 °C, 10-30% ACN over 12 min, to 95% at 14 min, hold 2 min, re-equilibrate balance of eluent is 10 mM NH₄acetate. Ret time = 13.77 min.

Preparation 14

25 Methyl-(5S)-7,9-dimethyl-5-[(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-carboxylate

Step 5: Ensure hydrogen reactor is dry by drying with N₂ for 1-2 hours. Add 2-methyl-2H-tetrazol-5-amine (52.0 g), methyl 5,5-dimethoxy-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-carboxylate (140.0 g), Ir₂Cl₂(COD)₂ (0.080 g), TBAI
30 (1.76 g), (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid (2.2 g), and (S)-difluorophos (0.163 g) to the reactor. Put 5 psi nitrogen on the reactor. Add 600 mL toluene (sparged with N₂ for 75 min.) via cannula/nitrogen. Purge the reactor 2 times with 20 psi nitrogen and do not

-22-

allow pressure to go below 5 psi. Place 500 psi of hydrogen on the reactor and warm slowly to 115 °C. Hold at this temperature overnight. Cool to 50 °C and sample for HPLC analysis. For chiral HPLC, dilute sample with toluene, wash with sodium bicarbonate, dry on Na₂SO₄, dilute with heptanes/ethanol.

- 5 Pour the toluene solution into a separatory funnel and add 140 mL of ethyl acetate to get everything into the separatory funnel and to keep everything in solution during the work-up. Wash the solution with 420 mL of 1 M NaOH solution (the organic layer looks cloudy; aqueous layer clear). Separate the layers and wash the organic layer with 420 mL of H₂O. Distill the organic layer at atmospheric pressure to 1.5 volumes of toluene (2.5
- 10 volumes total solution remaining). Cool the solution to 60 °C and add 700 mL of heptane (~5V) slowly over 3 min at 60 °C and heat the resulting clear solution at 60 °C overnight with overhead stirring (150 rpm). After 15 min, there is more solid. In the morning, cool the slurry, filter, collect the solid material and dry in a vacuum oven at 60 °C for 3 hours. 126.97 g, HPLC: 99.4% pure, Chiral HPLC: 94.6% ee.
- 15 HPLC: Zorbax Bonus-RP 50 x 4.6 mm, 1.8 µm; 2 ml/min, 40 °C, 10-30% ACN over 12 min, to 95% at 14 min, hold 2 min, re-equilibrate balance of eluent is 10 mM NH₄acetate. Ret time = 11.36 min.
- Chiral HPLC: Chiralpak IA 250 x 4.6 mm, 2 ml/min, 40 °C, 5% IPA for 11 min, to 50% IPA at 12 min, hold to 15 min, back to 5% IPA at 15.1 min, hold for 20 min. Ret
- 20 time = 11.48 min.

Preparation 15

(5S)-7,9-dimethyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-amine

- 25 Step 6: Combine methyl-(5S)-7,9-dimethyl-5-[(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-carboxylate (20.1 g), NaOH (12.10 g), and ethanol (80 mL) in a 250 mL teflon flask with overhead stirring. Sparge with nitrogen for 10 minutes, heat to reflux (85 °C) for ~5.5 hours. Cool to room temperature with a cool water bath. Add acetic acid/water (17.5 mL/53 mL) slowly at room temperature and
- 30 transfer to 500 mL flask about half way through addition (~30 min total time for addition). Seed with ~ 5 mg of (5S)-7,9-dimethyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-amine. Heat to 50 °C (up to temperature in about 15

-23-

minutes). Add 54 mL of water over about 30 minutes. The next day, cool in ice bath, filter and rinse with methanol:water (1:1; 2 x 30 mL). Dry wet cake in vacuo at 60 °C to yield 13.99 g of (5S)-7,9-dimethyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-amine. HPLC analysis: 99.4%, ret time is 4.84 min. Chiral HPLC: 98.5% chiral purity.

HPLC method: Zorbax SB-C8 75 x 4.6mm, 3.5µm, 2 mL/min, 40 °C, 225 nm wavelength, 5% acetonitrile (ACN) for 2 min to 95% ACN in 10 min and hold for 1 min.

Chiral HPLC: Chiralpak AD-H 150 x 4.6 mm, 5µm, 1 mL/min, 30 °C, isocratic 50% ethanol in heptane.

Preparation 16

(5S)-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-7,9-dimethyl-N-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-amine

Step 7: Degas all liquids prior to addition to the reaction by saturating each solution by subsurface addition of N₂. To a 250 mL flask with a nitrogen inlet, add (5S)-7,9-dimethyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-amine (18.36 mmol; 5.00 g) and toluene (15.00 mL). Add drop wise over 30 minutes potassium hexamethyldisilazide (19.28 mmol; 38.55 mL) as a 0.5M solution in toluene. An exotherm is observed to 21.5 °C. Stir the reaction mixture for 30 minutes. Add over 30 minutes 1-(chloromethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (25.71 mmol; 25.7 mL) as a 1 M solution in toluene. An exotherm is observed to 25.5 °C. Stir the reaction mixture at room temperature for 16 hours. Wash the reaction mixture with water (2 x 20 mL). Combine the water layers and back extract with toluene (1 x 25 mL). Combine the toluene layers, concentrate to dryness, and recrystallize the residue from 92 mL of 60% 1-propanol in water. Stir the crystallized product for 2 hours at 0 °C, filter, and rinse with 10 mL of 50% 1-propanol in water. Dry the isolated product in vacuum at 45 °C. 7.735 grams. HPLC shows 98.3% pure, ret time = 10.62 min.

Gradient HPLC: Column is Zorbax Bonus RP 5 µm, 4.6 x 150 cm, Flow = 2 mL/min; Wavelength = 225 nm; Column temp = 40 °C; Solvent A = Water; Solvent B = ACN; Time 0 min 85%A 15%B; 12 min 10%A 90%B; 13 min 10%A 90%B; 13.5 min 85%A 15%B.

-24-

Preparation 17

Methyl-*trans*-4-{[(5S)-5-{[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino}-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl)methyl}cyclohexanecarboxylate

- 5 Step 12: Cool a suspension of (5S)-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-7,9-dimethyl-N-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-amine (3.40 g, 6.82 mmol), sodium triacetoxyborohydrate (3.01 g, 13.64 mmol), and ACN (28 mL) to -12 °C to -10 °C in an ice/acetone bath and add a solution of (trans)-4-formylcyclohexanecarboxylate (2.03 g, 11.93 mmol) in toluene (18.5 mL) over 30 min
- 10 via a syringe pump (0.66 mL/min). Continue stirring the reaction in an ice/acetone bath for 2 hours. Add 44 mL of 10% (by weight) NH₄Cl in water to the reaction and stir for 30 min at room temperature. Stop stirring and there are two layers. Separate the layers, concentrate the organic layer down to one volume of solvent. Add 24 mL of ethanol and concentrate to a solid (or to one volume). Add 24 mL of ethanol, 2 mL of water and heat
- 15 to 60 °C (still a suspension). Add 2 mL of water dropwise. Allow the suspension to cool to room temperature and stir overnight at room temperature. After stirring overnight at room temperature, cool the suspension to -10 °C for 0.5 h, then filter. Wash the filter solids with 3 mL of -10 °C EtOH:water (4:1). Dry the solids overnight in a vacuum oven at 50 °C to give 4.24 g of methyl-*trans*-4-{[(5S)-5-{[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino}-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl)methyl}cyclohexanecarboxylate as a colorless solid. HPLC shows 99.75% pure.
- 20

- HPLC analysis: Zorbax Bonus RP 150mm x 4.6mm, 3.5 µm, 30 °C, 260nm UV detection, flow: 2.0 mL/min, gradient: A=0.05% TFA in H₂O, B=0.05% TFA in ACN; 0 min 95% A to 30 min 0% A to 30.5 min 95% A to 35 min 95% A. Methyl-*trans*-4-{[(5S)-5-{[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino}-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl)methyl}cyclohexanecarboxylate elutes at 23.33 min and the cis isomer elutes at 23.05 min.
- 25

Preparation 18

- 30 Sodium bisulfate adduct of (*trans*)-methyl-4-formylcyclohexanecarboxylate
- Step 8: Place a 12 L three-neck round-bottom flask into a cooling tub equipped with a mechanical stirrer, thermocouple with display, nitrogen inlet, and drying tube.

-25-

Charge (*trans*)-4-methoxycarbonylcyclohexanecarboxylic acid (450 g) to the flask. Charge dichloromethane (2.25 L) to the flask and stir under nitrogen. Add oxalyl chloride (364 g dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL)) to the flask via addition funnel at ambient temperature. Stir the reaction mixture for 10 minutes at room temperature. Add catalytic amount of DMF (1.82 g dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL)) to the flask via addition funnel at ambient temperature. Stir the reaction mixture at a temperature less than 20 °C for 2 hours. Monitor the reaction progress by GC: [DBI 30m x 0.25mm, 0.5μ], remove a sample of the stirring solution at a temperature less than 20 °C. Retention time (Rt) of (*trans*)-4-chlorocarbonylcyclohexane carboxylate = 7.3 minutes; Rt of (*trans*)-4-methoxycarbonylcyclohexanecarboxylic acid = 7.75 minutes. The reaction is deemed complete when < 3.0% of the starting material (*trans*)-4-methoxycarbonylcyclohexanecarboxylic acid remains.

Step 9: Concentrate the reaction mixture under reduced pressure at a temperature less than 35 °C. Collect excess oxalyl chloride along with the distillate; use a caustic trap to prevent acidic vapors from entering into the vacuum system. Co-evaporate the residue with THF (2 x 900 mL). Dilute the residue with THF (4.5 L) and 2, 6-lutidine (321 g). Transfer to a hydrogenation auto-clay reactor. Charge the 5% Pd on activated carbon {(45 g slurried in THF (500 mL)) to the reaction mixture. Purge the reactor with nitrogen gas (20 to 30 psi) 2 to 3 times. Purge with hydrogen gas (20 to 30 psi) 2 to 3 times. Stir the reaction under hydrogen atmosphere (50 to 60 psi) for 15 hours at 30 to 35 °C. After 15 hours, exit the hydrogen gas to the local exhaust and purge the reactor with nitrogen gas (20 to 30 psi) for 2 to 3 times. Monitor the reaction by GC. Rt of (*trans*)-methyl-4-formylcyclohexane carboxylate = 6.46 minutes; Rt of (*trans*)-4-chlorocarbonylcyclohexanecarboxylate = 7.3 minutes. The reaction is deemed complete when less than 1.0% of (*trans*)-4-chlorocarbonyl cyclohexanecarboxylate remains.

Filter the reaction mixture through the pad of celite under nitrogen. Concentrate most of the THF solvent under reduced pressure at a temperature less than 35 °C. Dilute the residue with MTBE (1.8 L) and transfer to a separatory funnel. Wash the organic solution with water (2.25 L) and separate the layers. Back extract the aqueous phase with MTBE (2 x 1.8 L) and combine the all organic layers. Wash with a 0.5 N aqueous solution of hydrochloric acid (1 x 2.25 L). Wash the organic phase with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (1 x 2.5 L). Wash the organic phase with a brine

-26-

solution (1 x 2.5 L). Dry the organic phase over magnesium sulfate and filter the mixture onto a glass-fiber filter pad. Concentrate the filtrate under reduced pressure at a bath temperature of less than 35 °C. Isolate the crude material as a colorless oil and use without any further purification.

- 5 Step 10: Add 1 mL of water to a vial containing 0.49 g of sodium bisulfite. Place the vial in the sonicator to dissolve the sodium bisulfite. Add 5 mL of THF to the vial (a biphasic solution forms - no solids) Add this biphasic solution of THF and aqueous sodium bisulfite to a 50 mL flask equipped with a magnetic stirrer containing (*trans*)-4-formylcyclohexanecarboxylate (1g, 5.88 mmol). (Note: the (*trans*)-4-
- 10 formylcyclohexanecarboxylate is only about 80% pure, so this is why 0.8 equiv of NaHSO₃ is used.) Dilute the solution with another 5 mL of THF and within one minute a very thick mass of crystals forms. Heat the mass of crystals to reflux. Dilute the mixture with 3 x 5 mL of THF. The crystals are very flocculent. Stirred at room temperature for several hours, then filter, rinse with 20 mL THF and dry on the filter for an hour (1.27g).
- 15 Dry overnight in a vacuum oven at 40 °C to give 1.19 g of sodium bisulfate adduct of (*trans*)-methyl-4-formylcyclohexanecarboxylate as a colorless solid.

Preparation 19

(*trans*)-4-formylcyclohexanecarboxylate

- 20 Step 11: Add Sodium bisulfate adduct of (*trans*)-methyl-4-formylcyclohexanecarboxylate (3.92 g, 11.93 mmol) to a mixture of sodium carbonate (5.06 g, 47.72 mmol), toluene (17 mL) and water (33 mL) and stir at room temperature. After stirring 1 hour at room temperature, separate the layers and wash the toluene layer with 15 mL of water. Use this toluene solution that contains (*trans*)-4-
- 25 formylcyclohexanecarboxylate in Step 12.

Example 1

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Amorphous Solid

- 30 Charge a flask with (*trans*)-methyl 4-(((*S*)-5-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino)-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-

-27-

yl)methyl)cyclohexanecarboxylate (149 mg). Add MeOH (6 mL) and 1.0 N NaOH (3.0 mL). Heat the resulting mixture to about 60 °C. Monitor the reaction via TLC. After about 7 hrs or when the starting ester has reacted, cool the mixture to about 0 °C and quench with 1 N HCl. Dilute the mixture with EtOAc (60 mL). Sequentially wash the mixture with water (20 mL), brine (20 mL) and dry over Na₂SO₄. Filter and concentrate the filtrate. Purify via flash chromatography with CH₂Cl₂. Remove the solvent to provide the title compound (125 mg) as a white solid.

Example 2

10 *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Amorphous Solid

Charge a 500 mL 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer, addition funnel, and thermocouple with water (265 mL) and cool in an ice bath. Dissolve BCCA (22.0 g) in 40 mL acetone in a second flask and add the mixture to the three-neck flask via the addition funnel. Rinse the flask with an additional 4 mL of acetone and add to the funnel. Dropwise add the contents of the addition funnel to the flask and allow the resulting mixture to stir while maintaining the temperature at about 0-1 °C. Collect the resulting solid, wash twice with water then dry at 40 °C overnight to provide 22.3 g of a white powder.

Example 3

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid-Hydrate

Purge a flask equipped with an overhead stirrer, temperature probe, nitrogen inlet with nitrogen then while maintaining a positive nitrogen atmosphere in the flask add (*trans*)-methyl 4-(((5*S*)-5-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino)-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate (1.0 kg 1.53 mol), MeOH (10 L), and NaOH 2 M (1.53 L, 3.06 mol.). Heat the resulting mixture to reflux about 68 °C. After about 4 hrs allow the reaction mixture to cool to RT and stir overnight. Filter the mixture and collect

-28-

the filtrate. Add a MeOH:Water mixture (500 ml 1:1 v/v) and then slowly add acetic acid (260 mL) to induce precipitation. Collect the resulting solid as a mixture of BCCA, the BCCA hydrate and the BCCA-methanol solvate. Dry the solid in an oven at 40 °C.

Charge a 2 L flask equipped with a condenser, thermocouple, heating mantle and
5 mechanical stirrer with the BCCA solid material (109 gm), MeOH (900 mL) and water (10 mL). Heat the resulting slurry to reflux under a nitrogen atmosphere. After all the solids dissolve, remove the heat and allow the mixture to cool to ambient temperature. If desired a seed crystal of BCCA hydrate in crystalline form can be added. Collect the solid material. Sequentially wash the solid with methanol:water (9:1 v/v, 100 mL) and
10 water (1 L). Dry the solid in a vacuum at about 40 °C to provide 100 g of a white solid. Thereafter reslurry the solid in isopropanol:water (1:1 v/v 1 L). Collect the resulting solid and rinse with water (500 mL) and dry overnight in vacuo at about 40 °C to provide 60 g of the title compound. Analysis Karl Fisher 2.53% water, elemental analysis:
 $C_{31}H_{36}F_6N_6O_2 \cdot H_2O$ theoretical (%) C 56.70, H 5.83, N 12.80 found (%): C 56.59, H 5.28,
15 N 12.55.

Solid State NMR

^{13}C Cross polarization/magic angle spinning (CP/MAS) NMR (solid-state NMR or SSNMR) spectra of crystalline BCCA•hydrate in crystalline form, which was obtained
20 using a Bruker Avance II 400 MHz NMR spectrometer operating at a carbon frequency of 100.622 MHz and equipped with a Bruker 4mm double resonance probe (K299552). TOSS sideband suppression was used along with cross polarization employing SPINAL64 decoupling (95.4Watts) and a RAMP100 shaped H-nucleus CP pulse. Acquisition parameters were as follows: 90° proton r.f. pulse width of 2.50 µs, contact
25 time was 1.5 ms, pulse repetition time of 20 s, MAS frequency of 5 kHz, spectral width of 30 kHz, acquisition time was 34 ms and the number of scans was 3,844. Representative resonances from the ^{13}C SSNMR BCCA•hydrate include: 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 143.5, 139.9, 136.3, 132.8, 132.1, 129.2, 127.3, 126.2, 122.7, 121.0, 61.1, 53.0, 49.8, 45.0, 40.2, 38.7, 31.4, 30.4, 29.0, 27.8, 27.0, 21.2, 18.3, +/-0.2 ppm.
30 Chemical shifts were referenced to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) in a separate experiment.

28

-29-

Example 4

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Hydrate and Ethanol Solvate in Crystalline Form

- 5 Charge a flask with (*trans*)-methyl 4-(((*S*)-5-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino)-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[b]azepin-1-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate (12.95 kg) EtOH (129.5 L) and 2 M NaOH (9.9 L, 2 eq) stir the resulting mixture for about 10 min and thereafter heat the reaction mixture to about 40-45 °C for 6 hrs. Monitor the reaction via HPLC. Thereafter add acetic acid
- 10 (3.75 kg) followed by water (15.5 L) and seed with BCCA•hydrate in crystalline form. After stirring about 2 hrs, cool the reaction mixture to RT and stir for an additional 2 hrs. Collect the resulting solids; wash the solids with EtOH:water (1:1, 2x 26 L) and dry over night to yield the title compound 15.87kg (wet) to as a mixture of the ethanol solvate and the hydrate.

15

Example 5

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid hydrate in crystalline form

- 20 Charge a flask with *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid (15.87 kg) and water (158.8 L). Stir the resulting mixture at RT for 2 hrs. Thereafter filter the resulting mixture to collect the solids. Dry the solids over night. The resulting solids were dissolved in MeOH heated to about 65-70
- 25 °C for 2 hrs to provide a clear solution. Filter the clear solution, then cool the filtrate to about 0 to 5 °C to induce crystallization. Collect the resulting crystals, and dry overnight. Suspend the crystalline material in water (158.8 L) and stir for about 2 hrs at RT. Collect the crystalline solid; dry at high vacuum at 40-45 °C to provide a solid that exhibits a water content of between 2.7 to 3.1 as determined by the Karl Fischer method.

30

-30-

Example 6

Crystallization of *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Hydrate

- 5 Charge a 250 mL flask equipped with an overhead stirrer, with ethanol (100 mL), (trans)-methyl 4-(((*S*)-5-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino)-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-yl)methyl)cyclohexanecarboxylate (10.0 g, 15.32 mmols) and NaOH (2 M, 15.0 mL, 30.0 mmols). Warm the resulting mixture to about 40 °C and stir at that temperature for about 4 hrs. Allow the reaction mixture to cool to RT. Add acetic acid (2.7 mL, 45.4 mmols) and warm to 40 °C. Add water (40 mL) slowly over 2.5 h to provide a thick, white slurry. Continue heating for an additional 1.5 h and then allow the slurry to cool to RT. Collect the solid by filtration and sequentially wash the solid with ethanol:water (20 mL, 1:1), water (20 mL). Suspend the solid in water (70 mL); collect the solid via
- 10 filtration; then wash the solid with water (2 x 20 mL). Repeat to the water slurry two additional times. Collect the resulting solid and dry at 60 °C to provide the titled compound as a white solid (6.1 g).
- 15

Example 7

- 20 Crystallization of *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Hydrate

- Charge a scintillation vial with BCCA (60 mg) and add 1.5 ml of MeOH. Heat the clear solution to about 45 °C. Add 1.5 molar equivalence of formic acid in 100 µL of water to form a white suspension. Add 0.5 mL MeOH to the white suspension, and gently heat to about 55 °C. After several hours, cool the suspension to RT; and collect the white crystalline solid by vacuum filtration; and allow the solid to air dry. Analysis of this crystalline solid by solution NMR does not reveal any formic acid solvent present. The crystalline form can be further characterized by differential
- 25
- 30 thermal/thermogravimetric analysis, which reveals that the crystalline form has a volatile content percentage loss of 2.6 from 38 to 133 °C, which was determined to be water by TGA-MS, and has an onset event at 81 °C.

Differential Thermal/Thermogravimetric Analyses

Differential thermal/thermogravimetric analyses are carried out on a Mettler Toledo DTA and TGA unit (Models TGA/SDTA 851). Samples are heated in sealed
5 aluminum pans with a pinhole from 25 to 300-350 °C at 10 °C/min with a nitrogen purge of 50mL/min. The TGA temperature is calibrated with Indium/Aluminum standard, MP=156.6 and 660.3 °C. The weight calibration is performed with manufacturer-supplied standards and verified against sodium citrate dihydrate desolvation.

10 XRD Spectrograph Analysis

The XRD spectrum was collected using a Bruker-AXS D4 Endeavor X-ray diffractometer utilizing a CuK source ($\lambda = 1.54056$, Power: 40kV, 50mA) and a Vantec detector. Data collected over a range of 4-40 degrees 2 θ with a stepsize of 0.009 degrees
20 and a time per step of 0.5 seconds. Method: USP 29 <941>, displacement error
15 correction was done using the 8.853 degrees or 17.759 degrees 20 peak of the internal standard.

A listing of the major 20 peaks is provided in Table I below:

Table I.

Angle: (2- θ °)	Intensity I/I ₀ (%)	d Value (Angstrom)
7.5	28.7	11.83
9.2	20.6	9.62
10.7	50.7	8.28
10.9	24.5	8.09
11.3	43.5	7.82
12.2	13.8	7.26
12.4	21.9	7.11
12.7	17.6	6.95
13.8	49.8	6.41
15.0	64.7	5.90
15.5	100.0	5.70
16.5	22.6	5.37
16.7	25.7	5.32
17.7	33.1	5.00
18.5	32.9	4.80
18.7	33.2	4.75
19.0	28.0	4.66

19.5	54.5	4.54
20.5	12.8	4.32
20.7	13.6	4.30
21.0	23.7	4.23
21.7	18.8	4.09
21.8	15.1	4.08
22.1	23.7	4.02
22.7	12.4	3.92
25.1	32.6	3.55
26.9	10.6	3.31

It is well known in the crystallography art that, for any given crystal form, the relative intensities of the diffraction peaks may vary due to preferred orientation resulting from factors such as crystal morphology. Where the effects of preferred orientation are present, peak intensities are altered, but the characteristic peak positions of the polymorph are unchanged. See, e.g., The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Furthermore, it is also known in the crystallography art that, for any given crystal form, the angular peak positions may vary slightly. For example, peak positions can shift due to a variation in the temperature at which a sample is analyzed, sample displacement, or the presence or absence of an internal standard. In the present case, a peak position variability of $\pm 0.2^\circ$ in 2θ will take into account these potential variations without hindering the unequivocal identification of the crystalline salts of the present invention.

A well-known and accepted method for searching crystal forms in the literature is the “Fink” method. The Fink method uses the four most intense lines for the initial search followed by the next four most intense lines.

Example 8

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Methanol Solvate

Suspend BCCA (4 grams) in 4mL of methanol and heat to reflux. Add approximately 50 mL more methanol to produce a slight suspension. Cool the mixture to room temperature and hold for a day. Isolate the solid product by vacuum filtration and store in a methanol chamber to protect this metastable crystal form from moisture.

20

Example 9

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Ethanol Solvate

Suspend BCCA (3 gram) in 10 mL of ethanol for a few hours. Isolate the solid product by vacuum filtration and store in an ethanol chamber to protect this metastable crystal form from moisture.

Example 10

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Formic Acid Solvate

Dissolve BCCA in 7 mL of isopropanol. Add formic acid (3 mL) to the solution. Add water to cloud point (4 mL) at room temperature. Heat the suspension to 70 °C for 6 hours followed by cooling to room temperature. Isolate the solid product by vacuum filtration and air-dry. The XRD spectrum was collected as described in Example 7. Table 2 below lists the peaks obtained from the XRD spectrum.

Table 2

Angle (2-θ °)	Intensity I/I ₀ (%)	d value (Angstrom)
6.3	3.5	13.94968
9.3	17.7	9.51672
9.9	16.5	8.88574
10.7	8.5	8.26542
11.1	16	7.96996
11.5	4.9	7.66788
12.2	11.6	7.26781
12.7	5.7	6.9724
13.0	30.5	6.79403
13.9	32.7	6.34956
14.4	1.3	6.15366
14.9	13.2	5.93156
15.4	94.8	5.73681
15.7	51.8	5.64135
16.4	33.8	5.40178
16.9	69.1	5.25235

-34-

18.2	62.3	4.86504
18.6	100	4.76188
19.5	39.9	4.54984
19.9	22.2	4.46884
20.3	84	4.37738
20.8	34.3	4.25735
21.2	25.3	4.18
21.8	28.9	4.0714
22.1	21.7	4.02645
22.3	12.9	3.98942
22.8	42.2	3.89217
23.5	1.6	3.78509
23.9	10.5	3.72471
24.4	26.9	3.64202
25.7	54.3	3.46701
26.3	13.3	3.38649
26.9	28.1	3.31071
27.4	3	3.25174
27.7	7.9	3.21293
28.1	18.9	3.17584
28.8	0.3	3.09618
29.3	4.7	3.04676
29.6	9.5	3.01312
30.1	9.9	2.97021
30.5	2.2	2.92929
31.1	17.2	2.87149
31.5	6	2.83836
32.1	3	2.78284
32.8	1.4	2.725
33.3	8.4	2.68817
33.7	2.4	2.65549
34.1	1.9	2.62877
35.0	3.6	2.56476
35.2	5.2	2.54651
36.2	8.8	2.4816
37.1	5.3	2.41971
37.6	4.4	2.38904
38.1	1	2.35966
38.5	1.8	2.33689
38.8	4.4	2.31826
39.1	6.1	2.30101
39.5	0.5	2.27748
25.5	47.3	3.49258

31

Example 11

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid Acetic Acid Solvate

5 Suspend *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid (1.5 grams) in 10 mL of heptane. Heat the suspension to 50 °C. Add 1 mL of acetic acid, and the suspension becomes clear. Add 10 ml more of heptane and cool to room temperature. Isolate the solid product by vacuum filtration and
10 air-dry. The XRD spectrum was collected as described in Example 7. Table 3 below lists the peaks obtained from the XRD spectrum.

Table 3

Angle (2-θ °)	Intensity I/I ₀ (%)	d value (Angstrom)
6.1	13.9	14.44535
7.4	5.5	11.91759
7.7	3.9	11.43266
9.1	36.1	9.71543
9.5	7.2	9.26358
10.3	7.2	8.56123
10.6	9.9	8.35606
11.0	49.7	8.03505
11.3	9.4	7.85127
12.0	17.1	7.34832
12.3	8.7	7.15849
12.6	11.4	6.99570
12.9	69.1	6.84536
13.8	59.9	6.42263
14.1	12.0	6.28300
14.6	18.4	6.04828
14.9	42.7	5.93036
15.1	64.5	5.85341
15.6	47.5	5.68615
16.1	25.3	5.48924
16.4	60.8	5.40742
16.6	15.5	5.33346
17.8	62.9	4.99156
18.4	100.0	4.82513
18.6	25.0	4.75791
19.0	22.8	4.67246

-36-

19.4	70.3	4.57246
19.6	36.3	4.51720
20.1	54.0	4.40286
20.8	68.0	4.26852
21.1	42.1	4.19902
21.4	17.2	4.15565
21.7	52.5	4.08624
22.2	31.5	3.99752
22.7	40.3	3.90975
23.3	14.1	3.81432
24.2	23.9	3.66935
24.9	33.2	3.56724
25.5	40.1	3.49233
25.8	10.4	3.44753
26.2	19.8	3.39235
26.6	29.0	3.34914
26.9	8.1	3.31407
27.6	9.9	3.23104
27.9	11.3	3.19103
28.9	8.0	3.08812
29.6	5.4	3.01802
30.2	5.4	2.95795
30.6	4.3	2.91735
31.3	5.5	2.85866
32.1	6.1	2.78825
32.7	5.2	2.73423
33.0	7.2	2.71300
33.9	5.1	2.63900
34.3	3.5	2.61366
35.0	7.1	2.56146
35.7	3.2	2.51192
36.1	3.9	2.48827
36.3	3.8	2.47610
36.7	3.4	2.44761
37.0	4.4	2.42813
37.3	3.3	2.40594
37.7	4.2	2.38107
38.5	4.6	2.33422
39.3	4.1	2.28755

Example 12

Trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1H-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid sodium salt

-37-

32

Add to a 500 mL bottle *Trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1H-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid hydrate (20.16 g) ethanol SDA 3A (200.94 mL). Stir using a magnetic stir bar and slowly

5 add 1 N sodium hydroxide (31.95 g). This is a clear solution.

Spray drying: Use a spray dryer (Niro SD Micro Spray Dryer) and use a drying gas flow rate to 32.5 kg/hr, 2.8 bar, atomization gas flow rate to 2.0 kg/hr, 0.3 bar, and inlet temperature (automatic control) 115 °C. Once inlet temperature is at 115 °C and outlet temp had stabilized (109 °C), start flow of 83:17 (w/w) ethanol:water to atomizer.

10 At a pump setting of 3.0, no drops hitting walls/outlet of chamber. Allow system to reach thermal equilibrium - outlet = 104 °C. Switch from ethanol:water (at room temp) to drying sample in a solution of ethanol/water. After spray drying, results in 13.51 g.

Example 13

15 *Trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1H-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid magnesium salt

Dissolve *Trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1H-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid sodium salt (2 grams) in 5 mL of methanol. Dissolve

20 magnesium acetate (335 mg) in 20 mL of water. Add the magnesium acetate solution drop wise at room temperature with aggressive stirring and follow by heating to 65 °C. Precipitation occurs. At the elevated temperature, add an additional 10 mL of water. Cool the suspension to room temperature and isolate the solid product by vacuum

25 filtration and rinse with water. Dry the product in a vacuum oven at room temperature.

The calcium and zinc salts of BCCA may be prepared by an analogous procedure to that for the preparation of the BCCA magnesium salt. The potassium salt may be prepared by an analogous procedure to that for the preparation of the BCCA sodium salt.

Example 14

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid tert-butylamine isopropyl alcohol (1:1:1) solvate

5 Set up a 1 L three neck round bottom flask fitted with a mechanical stirrer, temperature controller, addition funnel, and heating mantle. Suspend *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid hydrate (50 g) in heptane (500 mL). Heat the slurry to 69.1 °C and add tert-butylamine
10 (5.57 g) as a solution in isopropyl alcohol (70 mL) and rinse in with 5 mL additional isopropyl alcohol. A solution forms immediately upon addition. During addition, temperature drops to 63 °C but heats back up to 69 °C once addition is complete. Seed with a spatula tip of *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid tert-butylamine. A suspension begins to form -
15 continue stirring at 69 °C. Begin cooling the reaction to 55 °C. In about an hour, a thick slurry forms. Continue cooling to 45 °C. In about an hour, bring temperature of slurry down to 35 °C. In about 2 hours, remove heat source and allow to cool to ambient temperature. In about 3 hours, filter the slurry (temperature is now 21 °C) and rinse with
20 100 mL of heptane. Dry using a vacuum for about an 1.5 hours. Dry over the weekend in vacuo at 33 °C. This results in 55.9 g. The XRD spectrum was collected as described in Example 7. Table 4 below lists the peaks obtained from the XRD spectrum.

Table 4

Angle (2-θ °)	Intensity I/I ₀ (%)	d Value (Angstrom)
5.6	44.1	15.66139
8.0	25.8	11.06129
8.9	14.1	9.90002
10.9	7.3	8.08475
11.3	49.2	7.84359
11.5	2.6	7.67967
12.3	1.9	7.19816
12.6	50.1	7.01593
12.8	2.2	6.88749
13.5	5.5	6.52796

33

14.4	9.4	6.14491
15.2	3.5	5.81628
15.7	1.7	5.62539
16.0	3.0	5.54451
16.2	6.6	5.45377
16.5	9.5	5.38135
16.9	1.4	5.22767
17.3	1.7	5.11298
17.9	100.0	4.95461
19.0	2.6	4.67047
19.4	9.2	4.56973
19.8	18.4	4.47579
20.0	4.3	4.43314
20.4	31.4	4.34849
20.6	10.7	4.30398
20.9	7.4	4.25624
21.2	2.6	4.18059
21.6	16.3	4.11389
22.5	15.6	3.94560
22.7	10.1	3.92057
22.9	4.9	3.88729
23.4	14.3	3.79936
24.1	32.8	3.69727
24.4	2.7	3.64309
25.4	17.6	3.50430
25.7	2.8	3.46139
26.2	2.2	3.40048
26.5	3.9	3.36314
27.4	1.7	3.25294
27.7	3.4	3.21470
28.4	2.2	3.13589
28.8	1.9	3.09670
29.0	10.9	3.07330
30.0	1.7	2.97494
30.3	2.2	2.94722
30.7	3.6	2.91172
31.1	2.7	2.87130
31.5	1.8	2.83951
32.0	1.6	2.79091
32.3	1.8	2.77270
32.5	3.5	2.74970
33.3	2.7	2.69165
34.2	2.5	2.62286
34.5	1.7	2.59477
34.8	1.6	2.57771

35.9	1.4	2.49750
36.2	2.0	2.48053
36.6	2.7	2.45071
37.1	1.2	2.42094
37.3	1.7	2.40638
37.7	1.2	2.38295
38.0	1.5	2.36721
38.3	2.0	2.34975
38.8	2.8	2.31827
40.0	1.4	2.25835

Example 15

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid hemi tert-butylamine salt hemi ethanol (2:1:1) solvate in crystalline form

Suspend *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid hydrate (50.5 g) in heptane (404.00 mL) with mechanical overhead stirring. Add ethanol (25.25 mL) and heat to 55 °C. A solution forms. Add tert-butylamine (2.81 g) at 55 °C. Seed with *Trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid hemi tert-butylamine hemi ethanol (2:1:1) solvate and seed persists. Maintain temperature at 50 °C. A fairly thick slurry forms by within minutes with an exotherm up to 60 °C. Continue to stir and cools back to 50 °C. After about 5.5 hours, turn off heat and allow to cool to ambient temperature. In about 3 hours, filter, rinse flask out with portion of mother liquor, and then rinse cake with 100 mL of heptane. Dry overnight in vacuo at 45 °C. 50.9 g. The XRD spectrum was collected as described in Example 7. Table 5 below lists the peaks obtained from the XRD spectrum.

Table 5

Angle (2-θ °)	Intensity I/I ₀ (%)	d Value (Angstrom)
4.4	7.9	19.89438
5.5	100.0	15.98834
7.0	11.1	12.56184

3A

9.0	68.2	9.80480
10.5	2.8	8.37905
11.0	6.7	8.03163
13.2	14.6	6.72015
13.6	15.4	6.51691
14.3	91.3	6.16773
14.7	6.5	6.03809
15.2	19.3	5.81709
16.4	7.7	5.38980
17.1	8.5	5.16503
17.5	47.8	5.06441
18.2	56.5	4.87353
19.4	42.7	4.58173
19.8	13.6	4.47894
20.0	16.8	4.44358
20.6	36.0	4.31170
21.3	4.7	4.16561
22.0	66.4	4.04259
22.5	60.2	3.95496
22.8	8.5	3.89683
23.6	10.5	3.76398
24.2	8.0	3.66760
24.5	9.1	3.63014
25.2	3.0	3.53057
25.5	11.9	3.48459
26.0	4.9	3.42535
26.5	10.1	3.36294
26.8	8.5	3.32729
27.4	7.4	3.24977
28.2	3.6	3.16032
29.0	10.2	3.07299
29.8	2.6	2.99108
30.3	1.7	2.94967
30.8	2.8	2.90463
31.3	1.8	2.85529
31.6	2.2	2.83127
31.9	2.0	2.80658
32.2	1.3	2.77693
32.5	2.1	2.75134
32.8	2.8	2.72867
33.1	2.6	2.70617
33.4	4.0	2.68312
33.6	2.1	2.66202
33.9	1.3	2.64016
34.3	2.6	2.61178

34.9	1.9	2.57048
35.3	3.5	2.54278
35.9	1.6	2.50187
36.2	1.2	2.47774
36.6	2.0	2.45291
37.1	3.7	2.42008
37.5	1.6	2.39905
37.9	2.0	2.37147
38.5	2.5	2.33798

Example 16

Trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid • hydrate

Step 13 of Scheme 3: Add 2 M NaOH solution (9.9 L) to Methyl-trans-4-[[[(5S)-5-
[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-7,9-dimethyl-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]methyl]cyclohexanecarboxylate (12.95 kg) at
room temperature and stir the reaction for 10 minutes. Stir reaction at 40 °C to 45 °C for
6 hours. Monitor the reaction by HPLC. Add acetic acid (3.75 kg) to the mixture
followed by water (1.2 volumes), seed with BCCA•hydrate and stir for 2 hours at 40 °C
to 45 °C. Add water (2.8 volumes) to the reaction mixture and stir for 2 hours at 40 °C to
45 °C. Cool the reaction mixture to room temperature, stir for 2 hours, and filter. Collect
solids, wash with ethanol:H₂O (1:1; 2 x 2 volumes), and dry on the pressure filter
overnight. This results in 15.87 kg of solid material for use in step 2.

Add methanol to the solid material of step 1 and stir at 65 °C to 70 °C for 2 hours to get a clear solution. Polish filter through a plate pressure filter to a secondary reactor, stir the filtrate for 2 hours at 0 °C to 5 °C, filter, and dry on a pressure filter overnight. Stir the recrystallized solid in water (10 volumes) at room temperature for 2 hours, filter, and dry on a pressure filter. Dry in the oven under high vacuum at 40 °C to 45 °C to approximately 2.7 to 3.1 % water by Karl Fisher analysis. This results in 11.80 kg of material.

Karl Fisher analysis = 3.16%

Mass Spectrometry by ES-API in positive mode = 639.30; in negative mode
25 637.20.

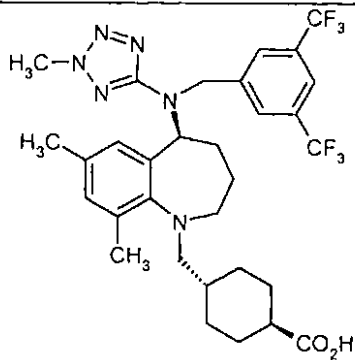
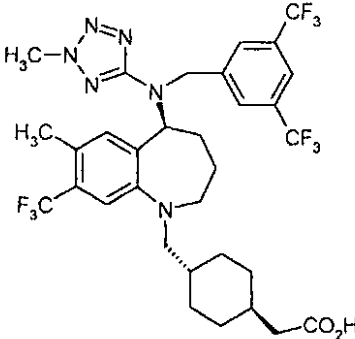
35

Chemical Stability

Table 5 below lists the chemical stability of BCCA free acid as well as that of selected Examples 31, 89, 153, and 175 disclosed in WO 06/002342, renumbered below as compounds 13, 14, 15, and 16, respectively. The data below demonstrates that BCCA free acid provide advantageous properties by exhibiting increased stability in aqueous acidic media significantly greater than that exhibited by compounds 13, 14, and 16. This increased acid stability for BCCA free acid is not taught and cannot be predicted considering WO 06/002342.

10

Table 6
Acid Stability

Cpd	Structure	Name	0.1N HCl 40 °C†	
			8 hrs	24 hrs
Ex 1		BCCA free acid	97.3	91.3
13		(4-{5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-ylmethyl}-cyclohexyl)-acetic acid	14.5	0

Cpd	Structure	Name	0.1N HCl 40 °C†	
			8 hrs	24 hrs
14		(S)-4-{5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-ylmethyl}-benzoic acid	52	13.4
15		(S)-(4-{5-[3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-7,9-dimethyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-ylmethyl}-cyclohexyl)-acetic acid	100.4	99.1
16		(S)-4-{5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-yl}-cyclohexanecarboxylic acid	37.8	13.4*

† Percent remaining; each compound was run in separate experiment according to the procedure immediately below.

* Percent remaining after 16 hrs

30

Sample preparations: 1) Compound Stock: 0.9 mg/mL in ACN; 2) 100 µL stock + 700 µL ACN + 1 mL media (0.1N HCl, 50mM PO₄, pH 8, and 0.3% H₂O₂); 3) Place vials in heated (40 °C) autosampler, inject at 4 hour intervals for 16 or 24 hours.

Chromatography Autosampler Conditions

5 Column: Alltech Alltima Phenyl, 3 µm, 4.6 x 150mm or Waters XTerra MS C18, 3.5µm, 4.6 x 150 mm Column temperature: 50 °C, Injection volume: 10 µL. Detection: UV @ 226, 254 or 266 nm (depending on compound) Flow rate: 1.5 mL/min. Mobile phase: 0.1% TFA in 50% water/50% ACN (may need to adjust % ACN to keep compound peak retention time ~ 5 min.) final sample conc. 0.05 mg/mL; ACN content
10 44%.

Determination of IV and PO Pharmacokinetics of CETP Inhibitor Compounds in Male Sprague Dawley Rats for Comparison

This following is to determine the pharmacokinetic parameters, including oral bioavailability, following a single 1 mg/kg intravenous bolus or a 3 mg/kg oral dose
15 administration of the compound to male Sprague Dawley rats (n=4) in a crossover study design. The intravenous vehicle is 20% solutol microemulsion/80% deionized water. The oral vehicle is povidone USP 10%/SLS 0.5%/QS deionized water. In the intravenous arm, blood samples are collected at 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 5, 8, 12, and 24 hours post-dose. In the oral arm, blood samples are collected at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 5, 8, 12, and 24 hours
20 post-dose. Plasma is obtained by centrifugation, placed on ice, and frozen until samples are shipped on dry ice to Bioanalytical Systems, Inc. (BASi; West Lafayette, IN) for bioanalytical analysis. Concentrations of BCCA are determined by LC/MS/MS and pharmacokinetic parameters are calculated using a validated software program (Watson, Version 7.1). Other vehicles can be used to evaluate the bioavailability of BCCA
25 including: 1 % w/v sodium carboxymethyl cellulose, 0.25 % w/v polysorbate 80 (Tween 80) and 0.05 % 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water or; 1 % w/v sodium carboxymethyl cellulose, 0.5 % w/v sodium laurate sulfate, and 0.05 % 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water in purified water each used either with or without sonification to facilitate dissolution of the compounds.

30 The data below in Table 7 demonstrates that BCCA free acid provides advantages exhibiting greater than 4 times the bioavailability of that exhibited by compound 15

(Example 153 in WO 06/002342). This increased bioavailability is not taught and cannot be predicted considering WO 06/002342.

Table 7: Pharmacokinetic (PK) data

Cpd No.	Cmax p.o. (ng/mL) ± sd	Tmax p.o. (hr) ± sd	F% (AUC Extrap.) ± sd †
BCCA free acid	208 ± 41	3.5 ± 1.7	38 ± 4
15	85 ± 43	5.0 ± 0	8 ± 3

† 3 mg/kg PO (2 ml/kg dose volume), 1 mg/kg IV (1 ml/kg dose volume)

5

Assays

The following assay protocols and result(s) thereof demonstrating the utility and efficacy of the compound and/or methods of the current invention are given for the purpose of illustration and are not meant to be limiting in any way.

10

In Vitro CETP Inhibitor Assay: SPA ASSAY

An in vitro Scintillation Proximity Assay (SPA) has been used to evaluate the ability of compounds of this invention to inhibit the transfer of radiolabeled cholesterol esters between HDL and LDL. This assay monitors the inhibition of the transfer of [³H]cholesterol esters from HDL (Amersham) to biotinylated LDL (Amersham) by a CETP source. The CETP source for this assay can be produced by AV-12 cells that have been created to express human CETP. The radiolabeled cholesterol ester is transferred in a HEPES-NaCl based buffer, after thirty minutes incubation the reaction is stopped and the biotinylated LDL is bound to streptavidin/scintillant coated SPA beads (Amersham). The radioactive signal is measured in a Packard 96-well scintillation TopCounter with window settings fully open. A decrease in radioactive signal from the LDL relative to a standard indicates the ability of compounds to inhibit the activity of CETP.

20

Alternatively, other CETP sources can be used to mediate the transfer of radiolabeled cholesterol ester in this assay. For example, endogenous CETP from human plasma, CETP from mice that express human CETP, and endogenous CETP from hamsters can be used as the CETP source in this assay.

25

Buffers other than HEPES-NaCl based buffer can be used in this assay, for example, human plasma, mouse plasma or a Tris-buffer that is high in albumin may be used.

37

-47-

It will be understood by those skilled in the art that other sources of radioactivity may be used to track the CETP activity in this assay.

Additionally, radio labeled-LDL may be used in this assay.

The activity of BCCA to inhibit transfer of radiolabeled cholesterol esters between HDL and LDL according to this assay is listed below in Table 8.

In Vivo Assay of CETP Activity

Syrian Golden Hamsters, which express endogenous CETP, can be used to assess the activity of the compounds in vivo. Test compounds are administered orally 30 mpk dose in a 79.5% corn oil, 20 % oleic acid, 0.5% Lubrafil vehicle to a strain of transgenic mice that express human CETP (female or male CETP and Apo A1 heterozygote mice Taconic, Germantown, NY). At various times after dosing, ranging from 4h to 48h, blood/plasma can be obtained. The CETP activity can be determined by a method similar to that described above for the in vitro CETP activity assay, with the modification that plasma from the treated animals is used as the CETP source in the assay.

The *in vivo* activity of BCCA according to this assay is listed below in Table 8.

In Vivo Assay of Plasma Lipids

Activity of compounds of this invention in vivo can be evaluated by comparing the level of elevation of HDL cholesterol relative to a control by a given amount of a compound in a CETP-containing animal species. The test compounds are administered as described above for the in vivo assay of CETP activity. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, blood is obtained. The blood is allowed to clot, and serum is obtained from the clotted blood by centrifugation. The HDL cholesterol levels in the serum can be determined by known procedures using HDL-C plus reagents (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN) with a clinical chemistry analyzer (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Additional serum lipids can be analyzed by enzymatic methods. Lipids in the VLDL, LDL and HDL fractions are analyzed by enzymatic methods after precipitation or size exclusion chromatography. An example of the elevation of HDL cholesterol levels at 8 hr after administration of amorphous BCCA are summarized below in Table 8.

Table 8

Cpd No.	hCETP CEBODIP Plasma CEC (RWS)	%CETP Inhib 8 hr†	% HDL cholesterol increase at 8 hr†
BCCA	26	98.6	129.7.

†79.5% corn oil, 20 % oleic acid, 0.5% Lubrafil, 30 mpk dose, female or male CETP and Apo A1 heterozygote mice (Taconic).

5

Method of Treatment

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the present invention, i.e., amorphous BCCA, BCCA•solvate, BCCA salt•solvate and/or BCCA•hydrate in crystalline form or a combination thereof, which is capable of alleviating the symptoms of the various pathological conditions attributed to cardiovascular diseases. Examples of cardiovascular diseases include but are not limited to: coronary heart disease, strokes, atherosclerosis, dyslipidemia, low high density lipoprotein (HDL), hypercholesterolemia, and peripheral vascular disease.

A specific dose of a compound administered according to this invention can be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, but not limited to: the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being treated as determined by the attending physician. A typical daily dose will contain from about 10 mg to about 750 mg/day of a compound of the present invention. Preferred daily doses generally will be from about 30 mg to about 600 mg/day, still more preferable from about 50 and to about 300 mg/day.

The compounds of this invention may be administered by a variety of routes. Preferably the compounds of the invention are formulated into tablets, solid or gel filled capsules, powders, solutions or suspensions.

Pharmaceutical formulations of the present invention may be prepared by procedures known in the art using well-known and readily available ingredients. The term "pharmaceutically acceptable" as used herein refers to one or more carriers, diluents, excipients and salts are compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. Pharmaceutical compositions and processes for their preparation are known in the art and examples can be found in Remington, "The Science and Practice of Pharmacy" (A. Gennaro, *et al.* eds. 19th ed. Mack Publishing Co.) Non-

38

limiting examples of pharmaceutically acceptable carriers, excipients, and diluents are suitable for such formulations include the following: starch, sugars, mannitol, and silica derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl-pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as calcium carbonate and sodium bicarbonate; agents
5 for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium, and magnesium stearate, and solid polyethyl glycols. In one form, the
10 pharmaceutical formulation includes mannitol, sodium lauryl sulfate, colloidal silicon dioxide, sodium croscarmellos, microcrystalline cellulose and magnesium stearate, and can include the drug substance, BCCA, BCCA free acid, BCCA hydrate or BCCA hydrate in crystalline form in a range of between about 2 and about 21 % w/w.

Thus, another aspect of the present invention is a pharmaceutically acceptable salt
15 of a compound provided by this invention. Examples of pharmaceutically salts can be found in S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977) and "A Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use", Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002, which are incorporated herein.

-50-

What is claimed is:

1. A compound or composition which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, a
5 hydrate, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.
2. A composition of claim 1 which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid •
10 hydrate.
3. A composition according to claim 1 or 2 which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid •
15 hydrate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å) which comprises peaks at:
 - a) 7.5, 9.2, 10.7, and 15.5 ± 0.2 in 2θ ; or
 - b) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 15.0, 15.5, and 19.5 ± 0.2 in 2θ ; or
 - c) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 11.3, 15.0, 15.5, 17.7, 19.5, and 25.1 ± 0.2 in 2θ .
20
4. A composition according to any one of claims 1 to 2 which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid • hydrate in crystalline form characterized by a solid state NMR spectrum which
25 comprises peaks referenced to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) at:
 - a) 175.6, 168.0, 61.1, 21.2, and 18.3 ± 0.2 ppm; or
 - b) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 61.1, 45.0, 21.2, and 18.3 ± 0.2 ppm; or
 - c) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 139.9, 136.3, 61.1, 53.0, 49.8, 45.0, 21.2, and
18.2 ± 0.2 ppm.
30
5. A composition comprising substantially pure *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-

39

tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, hydrate, or hydrate in crystalline form, according to any one of claims 1 to 4.

6. A composition according to claim 5 comprising substantially pure *trans*-4-
5 [[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid • hydrate in crystalline form.

7. A composition according to claim 5 comprising greater than about 80 %
10 *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid • hydrate in crystalline form.

8 A composition comprising:
15 *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
a solvate selected from: water, methanol, ethanol, isopropanol, formic acid, or acetic acid.

20
9. A composition according to claim 8 wherein the *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the solvate is in a molar ratio of between
25 about 1:0.3 to about 1:1 +/- 0.2 (acid or salt:solvate).

10. A composition according to claim 8 which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid •
30 hemi-*tert*-butyl amine salt • hemi ethanol solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å) which comprises peaks at:

-52-

a) 5.5, 9.0, 14.3, 22.0, and 22.5 $\pm$ 0.2 in 2θ ; or

b) 5.5, 9.0, 14.3, 17.5, 18.2, 19.4, 20.6, 22.0, and 22.5 $\pm$ 0.2 in 2θ ;

or

c) 5.5, 9.0, 13.2, 13.6, 14.3, 15.2, 17.5, 18.2, 19.4, 19.8, 20.6, 22.0,

5 and 22.5 $\pm$ 0.2 in 2θ .

11. A composition according to claim 8 which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid •

10 formic acid solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å) which comprises peaks at:

a) 15.4, 16.9, 18.2, and 18.6 $\pm$ 0.2 in 2θ ; or

b) 15.4, 15.7, 16.9, 18.2, 18.6, 19.5, 22.8, 25.7, and 25.5 $\pm$ 0.2 in 2θ ; or

c) 13.0, 13.9, 15.4, 15.7, 16.9, 16.4, 18.2, 18.6, 19.5, 20.8, 22.8, 25.7, and

15 25.5 $\pm$ 0.2 in 2θ .

12. A composition according to claim 8 which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid •

20 acetic acid solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å) which comprises peaks at:

a) 12.9, 15.1, 18.4, 19.4, and 20.8 $\pm$ 0.2 in 2θ ; or

b) 12.9, 13.8, 15.1, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, and 20.8 $\pm$ 0.2 in 2θ ; or

c) 11.0, 12.9, 13.8, 15.1, 15.6, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, 20.8, and 21.7

25 $\pm$ 0.2 in 2θ .

13. A composition according to claim 8 which is *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid •

30 tert-butyl amine salt • isopropanol solvate in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å) which comprises peaks at:

-53-

- a) 5.6, 11.3, 12.6, and 17.9, +/-0.2 in 20; or
b) 5.6, 8.0, 11.3, 12.6, 17.9, 20.4, and 24.1, +/-0.2 in 20.

14. A compound according to claim 1 wherein the cation for the
5 pharmaceutically acceptable salt is selected from a sodium, potassium, magnesium,
calcium, zinc, or *tert*-butyl ammonium.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound or composition
according to any one of claims 1 to 14, and at least one of a pharmaceutically acceptable:
10 carrier, excipient or diluent.

16. A pharmaceutical composition according to claim 15 comprising *trans*-4-
[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-
2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic
15 acid • hydrate.

17. A pharmaceutical composition according to claims 15 and 16 comprising
trans-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-
yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-
20 cyclohexanecarboxylic acid • hydrate in crystalline form.

18. A method of treating cardiovascular disease in a patient in need thereof,
said method comprising administering an effective amount of a pharmaceutical
composition according to any one of claims 15 to 17.

25

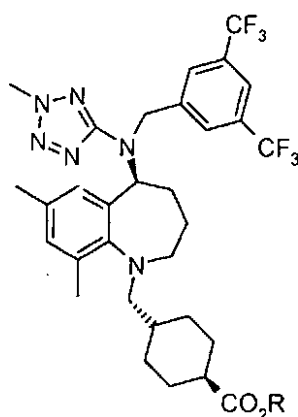
19. A compound or composition according to any one of claims 1 to 17 for use
as a medicament.

20. A compound or composition according to any one of claims 1 to 17 for use
30 in therapy.

-54-

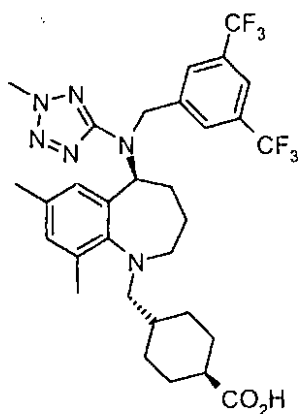
21. A compound or composition according to any one of claims 1 to 17 for use in the treatment of cardiovascular disease.

22. A method of preparing *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl] (2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1*H*-1-benzazepin-1-yl]methyl]-cyclohexanecarboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said method comprising de-esterifying a compound of formula II:



II;

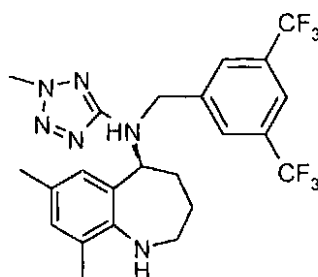
where R is selected from a C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, or C₁₋₅ alkylphenyl to provide a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof



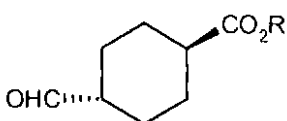
I.

21

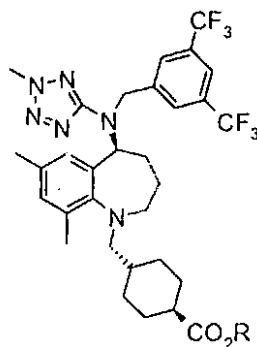
23. A method according to claim 22 further comprising: condensing a compound of formula III



III

5 with  to provide the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A compound having a structure illustrated below:

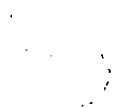


II

10

wherein R is selected from: C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, or C₁₋₅ alkylphenyl.

25. A compound having a structure illustrated below:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/040125

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 A61K31/55 A61P9/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/002342 A1 (LILLY CO ELI [US]; CHEN XINCHAO [US]; CIOFFI CHRISTOPHER LAWRENCE [US]) 5 January 2006 (2006-01-05) cited in the application	25
A	page 39 - page 44; claims; examples 31,89, 153, 175, 197, 198 -----	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2010

Date of mailing of the international search report

06/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/040125

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006002342 A1	05-01-2006	AU 2005258241 A1	05-01-2006
		AU 2005267436 A1	02-02-2006
		BR PI0512516 A	11-03-2008
		BR PI0512523 A	11-03-2008
		CA 2570673 A1	05-01-2006
		CA 2570688 A1	02-02-2006
		EA 200700119 A1	26-10-2007
		EA 200700120 A1	29-06-2007
		EC SP067095 A	26-01-2007
		EC SP067098 A	26-01-2007
		EP 1761522 A1	14-03-2007
		EP 1761521 A1	14-03-2007
		JP 2008504266 T	14-02-2008
		JP 2008504277 T	14-02-2008
		KR 20070041452 A	18-04-2007
		US 2008269284 A1	30-10-2008
		WO 2006012093 A1	02-02-2006

ÁCIDO TRANS-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL]METIL]
(2-METIL-2H-TETRAZOL-5-IL)AMINO]-2,3,4,5-TETRAHIDRO-7,9-
DIMETIL-1H-1-BENZAZEPIN-1-IL]METIL]-CICLOHEXANCARBOXÍLICO

5

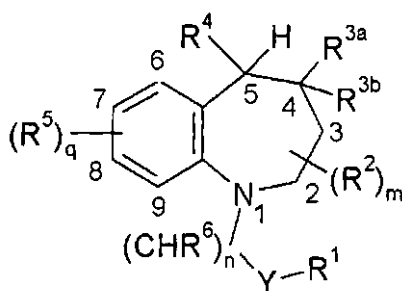
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención actual se refiere a ácido trans-4-
[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-
tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-
benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, sales
10 farmacéuticamente aceptables y formas cristalinas de este
compuesto así como también a sus preparación y métodos de
tratamiento de uso del compuesto.

La dislipidemia es un factor de riesgo principal
para enfermedades cardiovasculares (CD). Los bajos niveles en
15 plasma de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-c)
ya sea con niveles normales o elevados de colesterol de baja
densidad (LDL-c) es un factor de riesgo significativo para
desarrollar aterosclerosis y enfermedad de arteria coronaria
asociada. La proteína de transferencia de éster de
20 colesterilo (o colesterol) (CETP) es una glicoproteína que
facilita el intercambio de ésteres de colesterilo en HDL para
triglicéridos en lipoproteínas ricos en triglicéridos. El
resultado neto de la actividad de CETP es una disminución de
colesterol HDL y un incremento de colesterol LDL. Este efecto
25 en el perfil de lipoproteína se cree que es pro-aterogénico,

especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un riesgo incrementado para CHD.

La solicitud de PCT publicada WO 06/002342 describe ciertos compuestos que tienen la estructura posterior donde
 5 R^1 - R^6 se describen en la presente, los cuales son útiles para tratar enfermedades cardiovasculares.



10

No obstante la descripción anterior, permanece una gran necesidad, de compuestos efectivos útiles para tratar enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis y/o
 15 dislipidemia.

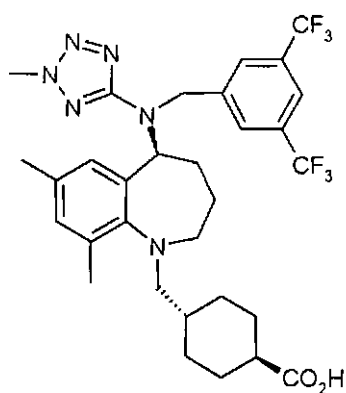
Existe una necesidad para proporcionar compuestos efectivos para tratar enfermedad cardiovascular vía dosificación oral, los cuales son estables en un ambiente ácido tal como aquel en el estómago. Además una vez
 20 administrados, los compuestos necesitan exhibir suficientemente alta biodisponibilidad y/o exposición oral para mayor tratamiento eficaz.

La presente invención dirige estas necesidades y proporciona un compuesto adecuado para tratamiento de
 25 enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero no limitado a,

A

dislipidemia y aterosclerosis. La presente invención proporciona un compuesto que exhibe propiedades particularmente ventajosas e inesperadas. Las propiedades físicas y farmacológicas del compuesto actualmente reivindicado lo hacen particularmente adecuado para la formulación en tabletas para dosificación oral. Las propiedades ventajosas particulares incluyen, entre otras, mayor estabilidad, solubilidad, y/o biodisponibilidad.

La presente invención proporciona un compuesto el cual es ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, (identificado de acuerdo con su Nombre de Índice de Resúmenes Químicos (referido en la presente como BCCA) que tiene la estructura de la Fórmula I ilustrada posteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto.



I

El compuesto, BCCA, puede ser un ácido libre

(referido en la presente como ácido libre BCCA), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como un solvato (referido en la presente como BCCA•solvato) y un hidrato (referido en la presente como BCCA•hidrato). Las moléculas de solvato incluyen agua (como el hidrato), metanol, etanol, ácido fórmico, ácido acético, e isopropanol.

La presente invención proporciona un compuesto el cual es BCCA, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo. En una forma, el compuesto BCCA se proporciona como un ácido libre. En otras formas, el BCCA se proporciona como BCCA•hidrato o BCCA (ya sea como un ácido libre o sal)•solvato en forma cristalina. En aún otras formas, la presente invención proporciona BCCA a partir de BCCA•hidrato o BCCA•solvato a una forma sólida amorfa.

La presente invención proporciona un compuesto el cual es BCCA•hidrato en forma cristalina por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), la cual comprende picos a: a) 7.5, 9.2, 10.7, y 15.5 ± 0.2 en 2θ ; b) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 15.0, 15.5, y 19.5 ± 0.2 en 2θ ; o c) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 11.3, 15.0, 15.5, 17.7, 19.5, y 25.1 ± 0.2 en 2θ .

En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto el cual es BCCA•hidrato en forma cristaliza caracterizado por un espectro de NMR en estado sólido que

comprende picos referenciados a adamantano ($\delta = 29.5$ ppm) a:
a) 175.6, 168.0, 61.1, 21.2, y 18.3 ± 0.2 ppm; b)
175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 61.1, 45.0, 21.2, y 18.3
 ± 0.2 ppm; o c) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 139.9,
5 136.3, 61.1, 53.0, 49.8, 45.0, 21.2, y 18.2 ± 0.2 ppm.

En aún otra forma, el BCCA se proporciona como
BCCA•hidrato en forma cristalina como se caracteriza por al
menos uno de lo siguiente: a) una configuración de difracción
en polvo de rayos X de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056$ Å) la
10 cual comprende picos a 7.5, 9.2, 10.7, y 15.5 ± 0.2 en
2 θ o b) un espectro de NMR en estado sólido el cual
comprende picos referenciados a adamantina ($\delta = 29.5$ ppm) a
175.6, 168.0, 61.1, 21.2, y 18.3 ± 0.2 ppm.

La presente invención proporciona un compuesto el
15 cual es BCCA•sal de hemi-terc-butilamina•solvato de hemi
etanol en forma cristalina caracterizado por una
configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de
una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056$ Å), la cual comprende picos a:
a) 5.5, 9.0, 14.3, 22.0, y 22.5 ± 0.2 en 2 θ ; o b) 5.5, 9.0,
20 14.3, 17.5, 18.2, 19.4, 20.6, 22.0, y 22.5 ± 0.2 en 2 θ ; o c)
5.5, 9.0, 13.2, 13.6, 14.3, 15.2, 17.5, 18.2, 19.4, 19.8,
20.6, 22.0, y 22.5 ± 0.2 en 2 θ .

La presente invención proporciona un compuesto el
cual es BCCA•solvato de ácido fórmico en forma cristalina
25 caracterizado por una configuración de difracción en polvo de

rayos X obtenida de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), la cual comprende picos a: a) 15.4, 16.9, 18.2, y 18.6 ± 0.2 en 2θ ; o b) 15.4, 15.7, 16.9, 18.2, 18.6, 19.5, 22.8, 25.7, y 25.5 ± 0.2 en 2θ ; o c) 13.0, 13.9, 15.4, 15.7, 16.9, 16.4, 18.2, 18.6, 19.5, 20.8, 22.8, 25.7, y 25.5 ± 0.2 en 2θ .

La presente invención proporciona un compuesto el cual es BCCA•solvato de ácido acético en forma cristalina caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), la cual comprende picos a: a) 12.9, 15.1, 18.4, 19.4, y 20.8 ± 0.2 en 2θ ; o b) 12.9, 13.8, 15.1, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, y 20.8 ± 0.2 en 2θ ; o c) 11.00, 12.9, 13.8, 15.1, 15.6, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, 20.8, y 21.7 ± 0.2 en 2θ .

La presente invención proporciona un compuesto el cual es sal de BCCA terc butilamina•solvato de isopropanol en forma cristalina caracterizado por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), la cual comprende picos a: a) 5.6, 11.3, 12.6, y 17.9 ± 0.2 en 2θ ; o b) 5.6, 8.0, 11.3, 12.6, 17.9, 20.4, y 24.1 ± 0.2 en 2θ .

En otra forma, la presente invención proporciona un BCCA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con un solvato donde el solvato se selecciona de: agua (también

referido como un hidrato), metanol, etanol, isopropanol, ácido fórmico, o ácido acético. La relación molar de BCCA a solvato puede ser desde aproximadamente 1:0.3 a aproximadamente 1:1, más preferible entre aproximadamente 1:0.5 a aproximadamente 1:1 +/- 0.2 (BCCA o sal:solvato). Los solvatos preferidos incluyen agua, isopropanol y etanol.

En otra forma, la presente invención proporciona el BCCA como una sal farmacéuticamente aceptable. Los cationes preferidos para la sal farmacéuticamente aceptable se pueden seleccionar de: sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc, o una *terc*-butilamina (o *terc*-butil amonio). Los cationes más preferidos son sodio, calcio y *terc*-butilamina.

La presente invención proporciona BCCA sustancialmente puro como ácido libre BCCA o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, BCCA•hidrato, BCCA•solvato (o BCCA•hidrato) y la sal de BCCA•solvato en forma cristalina (individualmente la "forma de BCCA referenciada"). Como se usa en la presente, el término "sustancialmente puro" se refiere a una composición que comprende más 80% p/p de la forma de BCCA referenciada, preferible más de 95% p/p de la forma de BCCA referenciada, y aún más preferible, más de 98% p/p de la forma de BCCA referenciada. En un aspecto particularmente preferido, la presente invención proporciona BCCA sustancialmente puro•hidrato en forma cristalina.

La presente invención proporciona una composición

farmacéutica que comprende BCCA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos uno de uno farmacéuticamente aceptable: portador, excipiente o diluyente. En formas seleccionadas, la composición
5 farmacéutica comprende BCCA sustancialmente puro como ácido libre BCCA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, BCCA•solvato, sal de BCCA•solvato o BCCA•hidrato en forma cristalina. En un aspecto particularmente preferido, la composición farmacéutica comprende BCCA sustancialmente
10 puro•hidrato en forma cristalina.

La presente invención también proporciona un método para tratar un paciente para enfermedad cardiovascular, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de BCCA al paciente. En formas preferidas, el método
15 comprende administrar BCCA como BCCA•hidrato. En aún otras formas, el método comprende administrar BCCA•solvato en forma cristalina o BCCA•hidrato en forma cristalina.

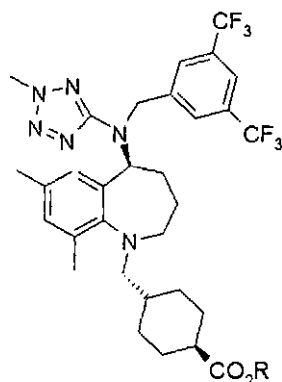
La presente invención proporciona el uso de BCCA (como ácido libre BCCA o su sal farmacéuticamente aceptable, sal de BCCA•solvato, BCCA•hidrato, o BCCA•solvato en forma
20 cristalina, o BCCA•hidrato en forma cristalina) de acuerdo con la presente invención para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares incluyendo pero no limitado a dislipidemia y
25 aterosclerosis.

A

La presente invención proporciona BCCA (como ácido libre BCCA; sal de BCCA•solvato, BCCA•hidrato, o BCCA•solvato en forma cristalina de acuerdo con la presente invención) como un medicamento. La presente invención también
5 proporciona BCCA (como ácido libre BCCA; o sal de BCCA•solvato, BCCA•hidrato, BCCA•solvato en forma cristalina, en forma cristalina de acuerdo con la presente invención) para uso en terapia.

La presente invención proporciona BCCA (como ácido
10 libre BCCA; o BCCA•hidrato, sal de BCCA•solvato, o BCCA•solvato en forma cristalina de acuerdo con la presente invención) para uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares incluyendo pero no limitado a dislipidemia y aterosclerosis.

15 La presente invención también proporciona un compuesto que tiene una estructura ilustrada posteriormente:



II;

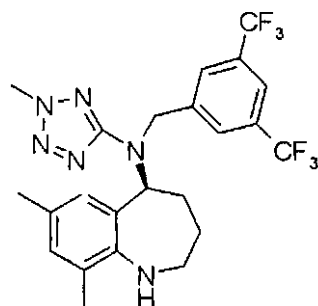
en donde R se selecciona a partir de un alquilo de C₁₋₄,
25 cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₄-cicloalquilo de C₃₋₆,

fenilo, y alquirlfenilo de C₁₋₅ para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Los grupos R preferidos incluyen alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₄-
 5 cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, y alquirlfenilo de C₁₋₅. Los grupos R particularmente preferidos incluyen metilo, etilo, fenil, y bencilo.

El término alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₅ como es referido en la presente incluye una cadena de alquilo recta o
 10 ramificada que tiene desde 1 a 4 átomos de carbono o 1 a 5 átomos de carbono respectivamente. El término haloalquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más halógenos unidos a uno o más átomos de carbono. Como se señaló anteriormente, el grupo alquilo puede ser una cadena recta o
 15 ramificada. Los halógenos preferidos son fluoro, cloro y bromo. El fluoro es particularmente preferido.

En aún todavía otra forma, la presente invención proporciona un compuesto el cual es

20

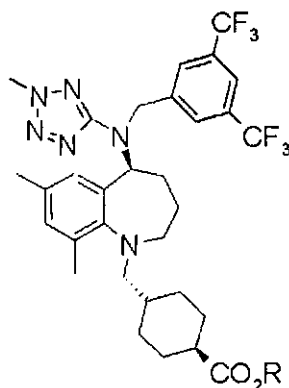


III

25 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un método para preparar BCCA. El método incluye des-esterificar un compuesto de la fórmula II posterior:

5



10

II

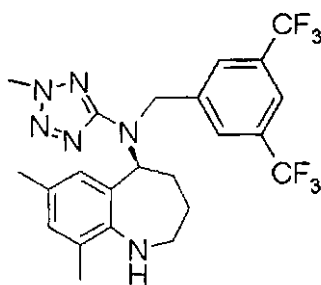
en donde R se selecciona a partir de un alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₄-cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, o alquilfenilo de C₁₋₅ para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para proporcionar BCCA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Los grupos R preferidos incluyen alquilo de C₁₋₄, fenilo, y alquilfenilo de C₁₋₅. Los grupos R particularmente preferidos incluyen metilo, etilo, fenilo y bencilo.

El método también puede incluir desproteger un sustituyente de ácido carboxílico protegido en el grupo ciclohexilo. Los ejemplos de varias funcionalidades de protección de ácido, método para preparar los ácidos protegidos, y métodos para desproteger los ácidos se pueden

25

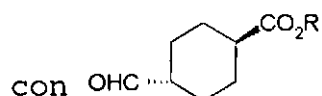
encontrar en "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed. Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999. Se reconocerá por aquellos expertos en el arte que además del ácido carboxílico y ácido carboxílico protegido, otros grupos funcionales que se pueden convertir fácilmente a un ácido carboxílico se pueden usar en lugar del ácido carboxílico o ácido protegido. Tales grupos funcionales, preparaciones, y transformaciones de estos grupos a ácidos carboxílicos se pueden encontrar en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" de Larock. R.C, Wiley VCH, 1999 y en "March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure" Smith, M.B., and March, J., Wiley-Interscience, 6th Ed. 2007.

En aún todavía otra forma, la presente invención proporciona un método como se describió anteriormente y que adicionalmente incluye condensar un compuesto de la fórmula III posterior



III

M



, donde R es como se describió anteriormente, para proporcionar el compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Como se señaló
5 anteriormente el ácido carboxílico, éster o ácido protegido ilustrado como CO₂R en la estructura inmediatamente anterior se puede reemplazar con un grupo funcional que puede ser transformado en el ácido carboxílico o ácido protegido.

Preferiblemente, un compuesto inhibidor CETP
10 efectivo deberá ser estable tanto químicamente como térmicamente, exhibir suficiente solubilidad para fácil administración y formulación, y mantener suficiente actividad. Además, los compuestos deberán exhibir una biodisponibilidad suficientemente alta para proporcionar
15 cantidades del compuesto *in vivo* para tratamiento efectivo. Estas propiedades exhibidas por BCCA no son pensadas ni predecibles por el arte previo.

El BCCA•hidrato se puede almacenar a temperatura ambiente con menor o muy poca degradación. El compuesto,
20 BCCA•hidrato en forma cristalina tiene un comienzo de desolvatación y/o fusión como se mide por calorimetría de exploración diferencial mayor de aproximadamente 50°C, lo cual lo vuelve aceptable para procesos industriales estándares tales como molienda. Además, BCCA, sal de tec-
25 butil amina BCCA • solvato de isopropanol, sal de hemi terc-

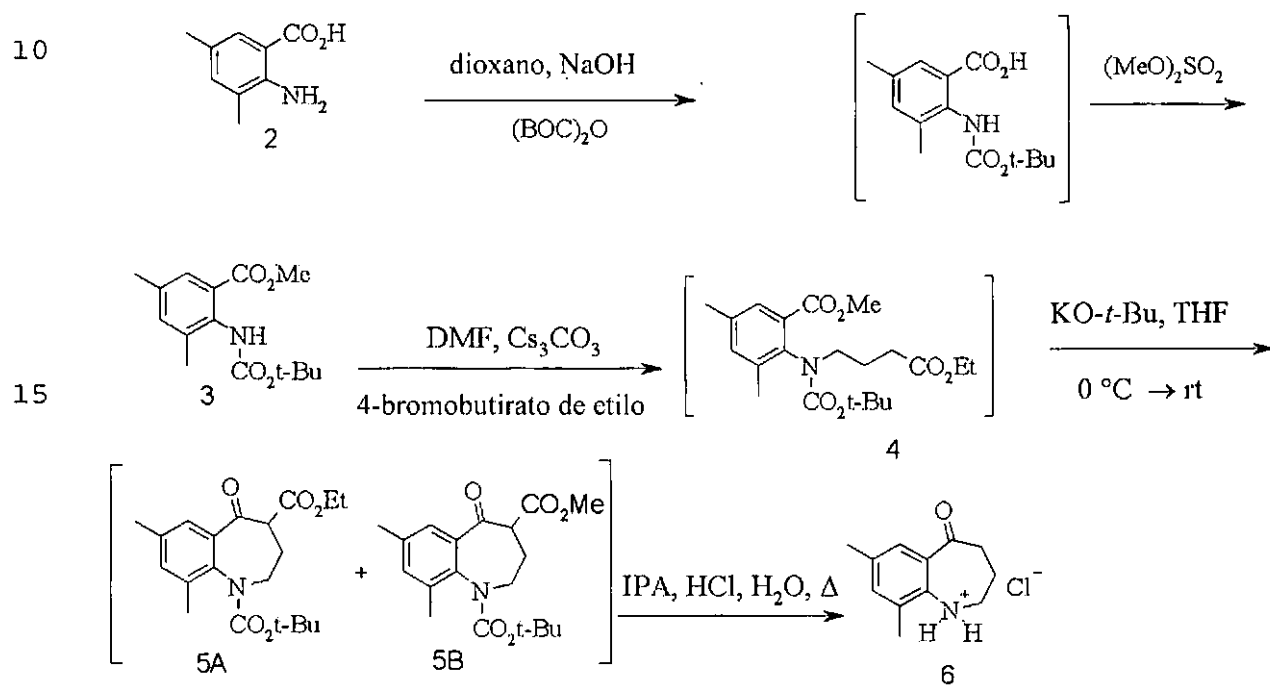
butil amina BCCA • solvato de hemi etanol y BCCA•hidrato en forma cristalina son no-higroscópicos cuando se almacenan a temperatura ambiente. Además las sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de calcio y zinc, son
5 esencialmente no higroscópicas cuando se almacenan a temperatura ambiente.

BCCA como el ácido libre, sal, solvato o hidrato en forma cristalina se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos ilustrados generalmente
10 posteriormente en los Esquemas de reacción 1, 2, 3 y 4 más específicamente descritos en las siguientes preparaciones y Ejemplos.

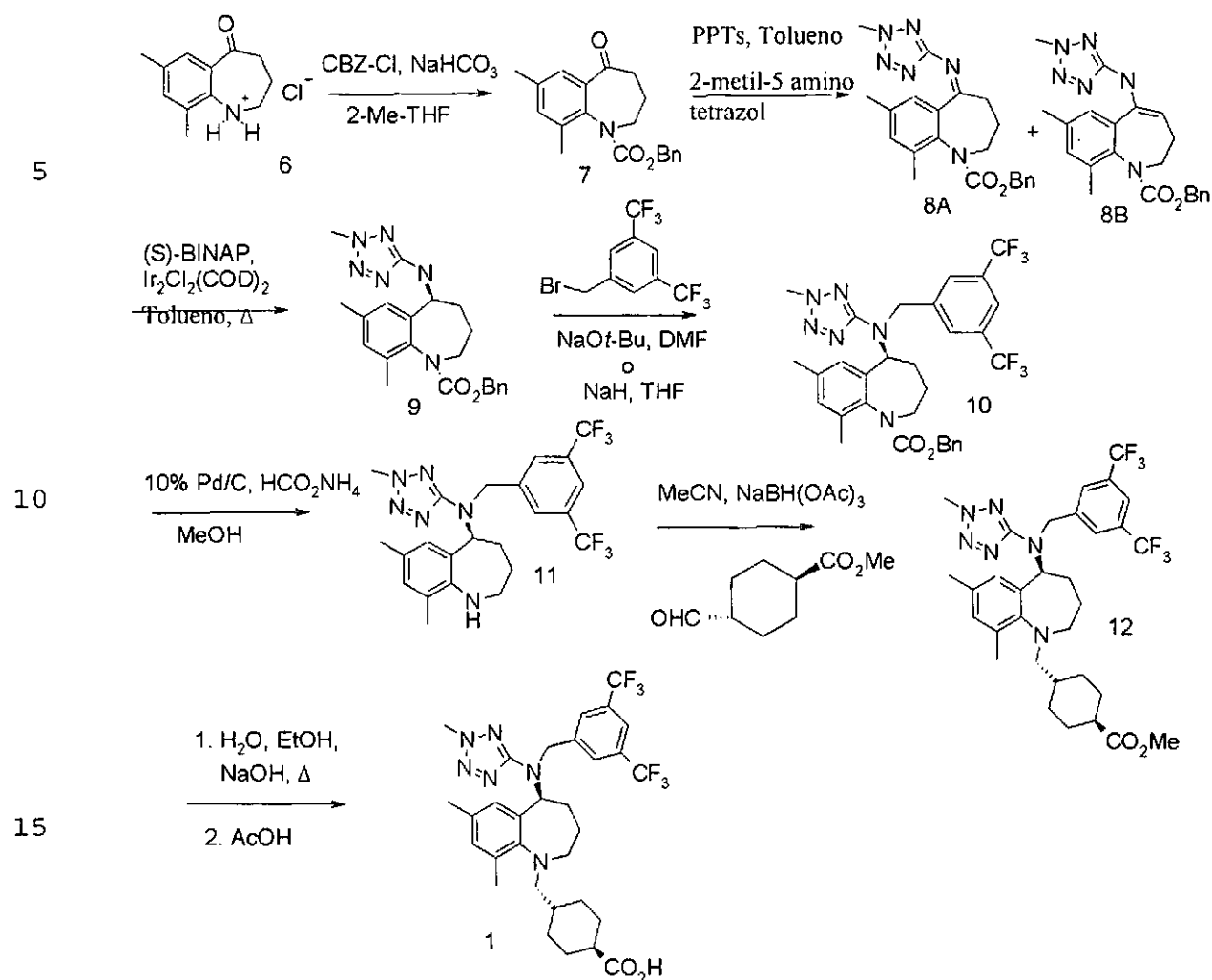
Las siguientes abreviaturas se usan en la presente:
ACN se refiere a acetonitrilo; AcOH se refiere a ácido
15 acético; (S)-BINAP se refiere a S-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; CBZ-Cl se refiere a cloroformiato de bencilo; se refiere a compuesto; Bn se refiere a bencilo; DMF se refiere a formamida de dimetilo; Δ se refiere a la aplicación de calor; agua DI se refiere a
20 agua desionizada; eq se refiere a equivalentes; erbumina se refiere a *terc*-butil amina (o sal de *terc*-butil amonio), 2,2-dimetiletil amina o 2-metil-2-propanamina; IPA se refiere a alcohol isopropílico; M se refiere a moles/litro; mol se refiere a moles; MTBE se refiere a metil *terc* butil éter; N
25 se refiere a una solución normal; PPTS se refiere a *p*-

toluensulfonato de piridinio; TFA se refiere a ácido trifluoroacético; THF se refiere a tetrahidrofurano; RT se refiere a temperatura ambiente. A menos que se señale lo contrario, los compuestos ilustrados en la presente son nombrados y numerados usando CHEMDRAW ULTRA AUTONOM versión 7.0.1 o Simix® Draw versión 3.2.

Esquema de reacción 1



Esquema de reacción 2

Preparaciones:

20 Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo una atmósfera seca de nitrógeno a menos que se especifique de otra forma. A menos que se señale lo contrario, los reactivos de grado comercial y solventes anhidros se usaron como se recibieron de los vendedores y no se hicieron intentos de

25 purificar o secar estos componentes adicionalmente. La

remoción de solventes bajo presión reducida se realiza con un evaporador rotatorio Buchi a presión de aproximadamente 28 mm de Hg usando bomba de vacío KNF forrada con Teflon. La cromatografía de columna instantánea se realiza usando gel de sílice 60 Kieselgel. Los espectros de NMR de protones se obtienen en un Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker AC 300 MHz y se reportan en valores de ppm δ , usando tetrametilsilano como una referencia internal. Los análisis espectroscópicos de Masas API se realizan en un espectrómetro de masas Finnegan LCQ Duo Ion Trap o PEsSciex API 150EX, usando ionización por electro rocío (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Los análisis de HPLC se conducen usando una columna Waters Symmetry C18, 5 μ m, WAT046980, 3.9x150 mm. El sistema de elución consiste de 95:5 gradiente de elución (0.1% TFA en H₂O)/(0.1% TFA en CH₃CN) a 0:100 (0.1% TFA en H₂O)/(0.1% TFA en CH₃CN) durante 10 min, seguido por elución isocrática de 0.1% TFA en CH₃CN por 15 min. La velocidad de flujo es 1 mL/min. La detección UV se realiza a 254 nm o 220 nm. Las propiedades físicas seleccionadas como se listan anteriormente para las preparaciones y ejemplos se comparan con las muestras conocidas para identificación y evaluación de pureza.

Preparación 1

2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo

(3)

Un matraz de 22 L, equipado con agitación de
5 cabeza, condensador, manto de calentamiento, un embudo de
adición de 5 L y purga de N₂, se carga con ácido 2-amino-3,5-
dimetilbenzoico (2) (705 g, 4.27 moles, 1.0 eq, preparado
esencialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en
Chemische Berichte 1992, 125(4), 849-855) e hidróxido de
10 sodio (8.08 kg, 8.46 moles). Se calienta la solución oscura
resultante a 45 °C mientras se agita. El embudo de adición se
carga con di-*t*-butildicarbonato (1.92 kg, 9.08 moles)
disuelto en 1,4 dioxano (2.75 L, 22.7 moles). La solución de
di-*t*-butildicarbonato se agrega a la mezcla y se agita
15 durante la noche mientras se mantiene la temperatura de
reacción a aproximadamente 45 °C. El embudo de adición se
carga con di-*t*-butildicarbonato adicional (0.961 kg, 4.27
moles), disuelto en 1,4 dioxano 500 mL), y los contenidos se
agregan lentamente al matraz mientras se agita y mantiene la
20 temperatura de reacción a aproximadamente 45 °C. Después que
la reacción se completa, se agrega por goteo sulfato de
dimetilo (607.1 mL, 6.40 moles); se agita durante la noche
mientras se deja enfriar la temperatura de reacción a
temperatura ambiente. La pasta aguada resultante se filtra,
25 se colecta el sólido, y se lava con agua (2x2 L). Se seca en

un vacío (50 °C) para producir el compuesto del título como un material crudo (748 g).

Preparación 2

5 2-(*terc*-butoxicarbonil(4-etoxi-4-oxobutil)amino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (4)

Un matraz de 22 L, equipado con agitación de cabeza, manto de calentamiento, condensador y una purga de N₂ purge, se carga con DMF (10 L), etil-4-bromobutirato (1.07
10 kg, 787.8 mL, 5.32 moles), carbonato de cesio (2.92 kg, 22.5 moles), y 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (1,000.0 g, 3.54 moles). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 55°C y se agita por aproximadamente 48 horas. Se enfría; el sólido se filtra; y
15 el sólido se lava con MTBE (2x4 L). El filtrado y los lavador de MTBE se combinan en un matraz de 50 L y se enfría a menos de aproximadamente 5 °C. Se agrega agua (6 L) para enfriar la reacción. Las capas se separan. La capa acuosa se lava con MTBE (3 L); las capas orgánicas se combinan; y la
20 solución orgánica resultante se lava con salmuera (2x3 L). La solución orgánica se seca sobre Na₂SO₄; se filtra; y los sólidos colectados se lavan con MTBE para producir 1.582 kg del compuesto del título.

Preparación 3

7,9-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butil 4-etilo (5A) y 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butil 4-metilo (5B)

Un matraz de 22 L, equipado con un agitador de cabeza, un termopar, un embudo de adición de 5 L, purga de nitrógeno y un baño de enfriamiento, se carga con 2-(*terc*-butoxicarbonil(4-etoxi-4-oxobutil)amino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (700 g, 1.78 moles) disuelto en THF (3.5 L) y se enfría a menos de 5 °C. El embudo de adición se encarga con *terc*-butóxido de potasio 1 M en THF (KOt-Bu, 3.56 moles, 1M) y se agrea por goteo a la solución de THF enfriada mientras se mantiene la temperatura de reacción a una temperatura de alrededor de 5 °C. Después de la adición, si se completa, la mezcla de reacción se permite calentar a temperatura ambiente. Después que la reacción se completa, la mezcla se enfría a menos de 10°C y se agrega lentamente HCl 2.5 M para proporcionar una mezcla con un pH de menos de aproximadamente 3. Se agrega MTBE (4 L) y se agita; luego la capa orgánica se separa de la capa acuosa. La capa acuosa se extrae con MTBE (2 L). Las capas orgánicas se combinan y se lavan consecutivamente con salmuera (2x3 L). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄; se filtra; y el sólido colectado se enjuaga con MTBE. Las soluciones de filtrado se combinan, y el

solvente se remueve bajo vacío para producir una mezcla de los compuesto del título como un aceite anaranjado (670 g).

Preparación 4

5 Clorhidrato de 7,9-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepin-5(2H)-ona (6)

Un matraz de 5 L equipado con un agitador de cabeza, manto de calentamiento, termopar, purga de nitrógeno y una línea de transferencia de teflón, se carga con la
10 mezcla de 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato de terc-butil 4-etilo y 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato de terc-butil 4-metilo (1286 g, 3.56 moles) disuelto en IPA (2 L) y la mezcla resultante se calienta a
15 50 °C. En un matraz de 12 L separado, equipado con un agitador de cabeza, manto de calentamiento, termopar, y purga de nitrógeno a un depurador, se agrega NaOH 5 N (1 L) y H₂O (3 L). Después se agrega HCl (conc., 1.87 L, 21.8 moles) al matraz de 12 L y se calienta a 50 °C. Los contenidos se
20 transfieren del matraz de 5 L al matraz de 12 L vía la línea de transferencia mientras se lava a chorro con N₂ para remover los gases residuales de la reacción. Después de la adición, la mezcla resultante se calienta a 80°C, y se continúa el lavado a chorro con N₂. Después que la reacción se completa,
25 la mezcla de reacción se deja enfriar a menos de

aproximadamente 20°C. Se agrega MTBE (4 L), y el pH se ajusta a neutro con NaOH acuoso. La mezcla de reacción resultante se transfiere a un matraz de 22 L y las capas se separan. La capa acosa se lava con MTBE (2x2 L). Los lavados orgánicos se combinan y se lavan con salmuera (2 L), se secan sobre MgSO₄, se filtran y enjuagan con MTBE. El filtrado se concentra a un aceite oscuro. Se disuelve en IPA (8 volúmenes) y se transfiere a un matraz de 12 equipado con un agitador de cabeza, termopar, embudo de adición de 1L y purga de N₂. El embudo de adición se carga con HCl (conc. 765 mL) y se agrega por goteo durante aproximadamente 1 hr a la solución de IPA. La pasta aguada resultante se agita por aproximadamente 1-2 hrs, se filtra, se enjuagan los sólidos con IPA frío (3x500 mL), y el sólido se seca durante la noche a aproximadamente 50 °C para producir 561 g del compuesto del título.

Preparación 5

7,9-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de bencilo (7)

Un matraz de 22 L con un agitador de cabeza, termopar, embudo de adición de 3 L, deflector, baño de enfriamiento y purga de N₂, se carga con clorhidrato de 7,9-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5(2*H*)-ona (1,000 g, 4.43 moles). Se agrega 2-metiltetrahidrofurano (6.44 kg, 7.5 L, 74.5 moles) y la pasta aguada blancuzca se agita. Se

54

enfriía a 5-15 °C. Se agrega agua 2.5 L, 138.8 moles y Na₂CO₃ (1.12 kg, 3 moles) al embudo de adición, luego se agrega lentamente a la mezcla de reacción a un goteo rápido durante aproximadamente 25 m. Un embudo de adición de 2 L se carga con cloroformiato de bencilo (91.59 kg, 8.86 moles), se agrega por goteo a la reacción, mientras la mezcla de reacción se mantiene por debajo de aproximadamente 15 °C. La mezcla resultante se transfiere a un matraz equipado con un condensador y se calienta a 25-25 °C y se agita por aproximadamente 50 h. Se enfriía a aproximadamente 15 °C, se agrega HCl (5 M, hasta que el pH es aproximadamente 5). Las capas se separan. La capa acuosa se extrae con metiltetrahidrofurano (4 L); las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua (4 l). La capa orgánica se concentra a aproximadamente 40 °C. Se agrega IPA (4 L) y luego se concentra a 2 L. Se transfiere a un matraz de 12 L equipado con un agitador de cabeza, termopar, manto de calentamiento, condensador, embudo de adición de 2 L y purga de N₂. Los contenidos del matraz se calientan a aproximadamente 70-80 °C y se agrega heptano (5 L). Se enfriía lentamente a RT durante la noche; la mezcla se siembra si es necesario para inducir la cristalización del compuesto del título. El sólido se enfriía y colecta; el sólido se enjuaga con heptano frío y se seca en un vacío a 50°C para proporcionar 1.316 g del compuesto del título.

Preparación 6

Mezcla de (Z)-7,9-dimetil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilimino)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo
(8A) y (E)-7,9-dimetil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilamino)-
5 2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo (8B)

Un matraz de 12 L equipado con un agitador de
cabeza, manto de calentamiento, termopar, condensador, trampa
Dean Stark, y purga de N₂, se carga con 7,9-dimetil-5-oxo-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo
10 (920 g, 2.84 moles) y tolueno (400 mL). Se agrega tolueno
(500 mL) a la trampa Dean Stark y se comienza la agitación.
Se agrega 2-metil-5-aminotetrazol (563.8 g, 5.69 moles) y
PPTS 364.8 g, 0.5 moles) y la mezcla de reacción se calienta
a reflujo. Se agrega agua fría y se vierte en una solución
15 de NaHCO₄ (850 g) mientras se monitorea el pH para prevenir
que la mezcla llegue a ser ácida. Las capas se separan y la
capa acuosa se lava con tolueno (4 L). Las capas orgánicas se
combinan y se lavan con agua (2x4L), se secan sobre NaSO₄,
se filtran y el sólido se enjuaga con tolueno. El
20 filtrado se concentra in vacuo a aproximadamente 55 °C para
producir 1.186 kg de una mezcla de compuestos del título
anteriores.

SS

Preparación 7

(S)-7,9-dimetil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo (9)

Un autoclave se carga con una mezcla de (Z)-7,9-dimetil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilimino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo y (E)-7,9-dimetil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilamino)-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo (4.04 g, 10 mmol), S-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((S)-BINAP, 60 mg, 96.3 μ moles), KI (415 mg 24 mmoles, KI se puede suprimir si se desea) y di cloro-bis((1,2,5,6 eta)-1,5-ciclooctadien)diiridio ($\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$) (927 mg 40.2 μ moles). El autoclave se purga con nitrógeno. Mientras se mantiene un ambiente libre de oxígeno, se agrega tolueno desgasificado (50 mL, 472.8 mmol) y se sella el autoclave. Se calienta a 100 °C bajo 500 psi de H_2 por 66 horas. La mezcla de reacción se enfría a RT y se ventea. Los sólidos se filtran y la mezcla orgánica se colecta. La mezcla orgánica se lava con agua (2 x 25 mL); se seca sobre Na_2SO_4 , y se filtra. El filtrado se colecta y el solvente se remueve bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (3.99 g, 88.7 % ee por HPLC).

Preparación 8

(S)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo (10)

5 Un vial se carga con (S)-7,9-dimetil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo (100 mg 246 μ moles), NaH (23 mg 60% en aceite mineral, 575.1 μ moles) y THF (9.2 ml, 24.6 mmoles). (Alternativamente, se puede usar terc-butóxido de potasio en
10 DMF en lugar de NaH y THF). La mezcla de reacción se agita a RT por 10 min. Se agrega bromuro de 3,5 bis(trifluorometil)bencilo (173.8 mg 566.2 μ moles) por goteo durante 30 min. Después de aproximadamente 19 h, se agrega NaH (10 mg, 60% aceite mineral) y se agita por 1 h adicional.
15 La mezcla de reacción se divide entre EtOAc (50 mL) y salmuera (2x25 mL). Las capas orgánicas se colectan y se secan sobre Na₂SO₄. Se filtran y luego se concentra el filtrado para producir un aceite. El aceite se divide entre ACN (50 mL) y heptano (2x25 mL). La capa de CAN se colecta;
20 se seca para producir un aceite (189 mg) del compuesto del título.

Preparación 9

(S)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-7,9-dimetil-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-amina (11)

5 Un matraz de 1 L se carga con sal de formiato de amonio (39.0 g, 618.0 mmoles) y 10%Pd/C (3.91 g) y (S)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-carboxilato de bencilo (39.1 g, 61.8 mmoles) disuelto en MeOH
10 (391 mL, 966 moles). La pasta aguada resultante se agita a RT y se monitorea por HPLC. Después que la reacción se completa, se filtra para colectar el sólido. El sólido se enjuaga con MeOH (100 mL). Las soluciones de filtrado y lavados orgánicos se combinan y luego se secan sobre Na₂SO₄. Se filtran y
15 concentran a sequedad. Se disuelven en MeOH (92 mL) y se siembran con cristales simientes del compuesto del título. Se enfrían y almacenan durante la noche para producir 14.03 g, 45.5% del compuesto del título, 99.92% ee por HPLC.

20

Preparación 10

(Trans)-4-(((S)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)metil)ciclohexancarboxilato de metilo
(12)

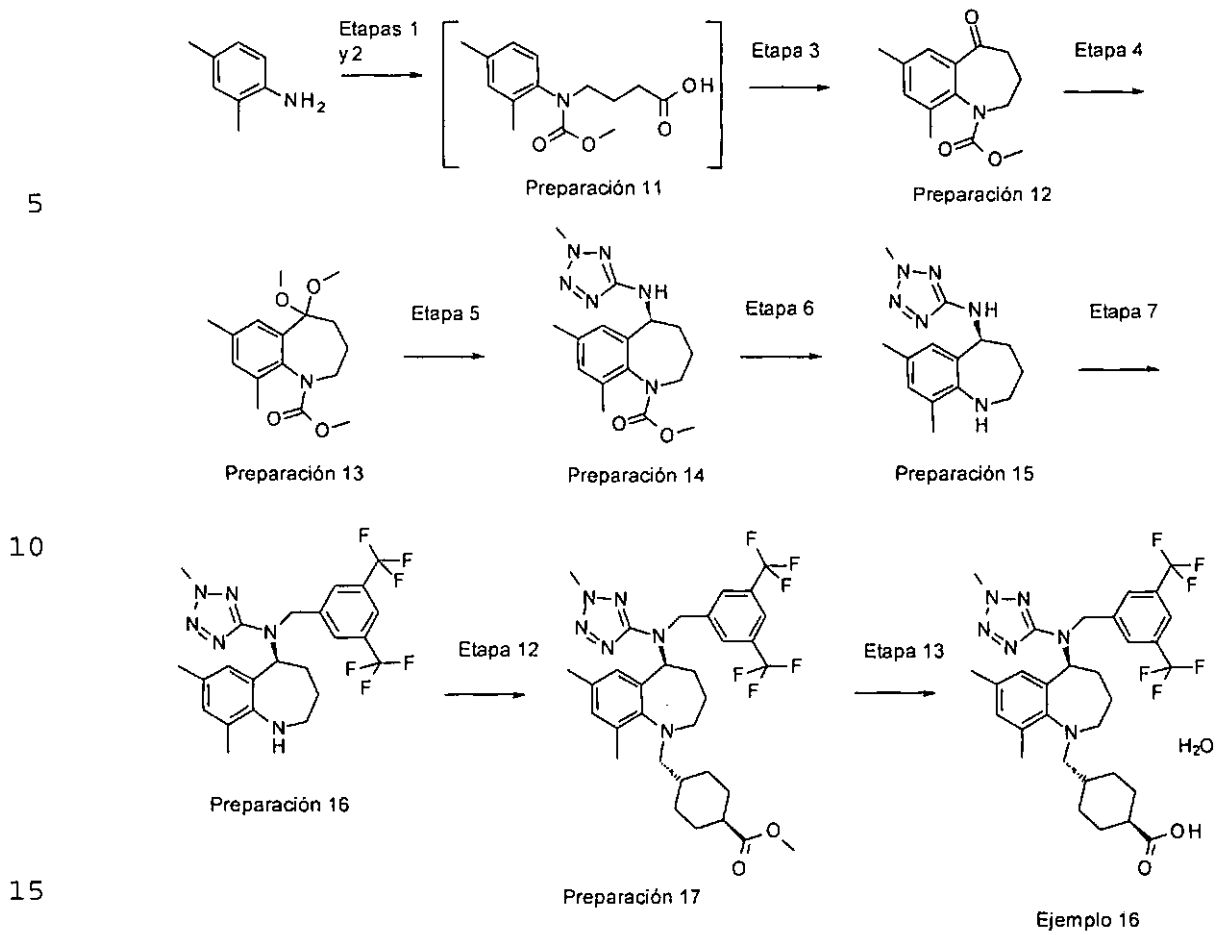
25

Un matraz equipado con un agitador de cabeza, sonda

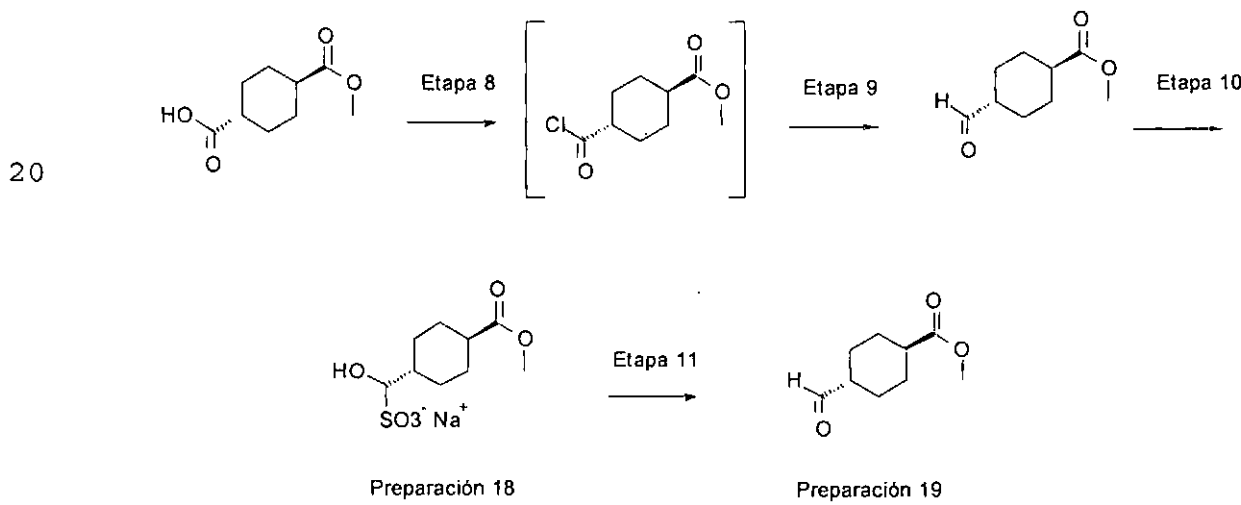
de temperatura, entrada de nitrógeno, se carga con (*S*)-*N*-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-7,9-dimetil-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-amina (5 g, 10.03 mmoles,) y triacetoxiborohidruro de sodio (3.19 g, 15.05 mmoles) y acetonitrilo (40 mL). El matraz se sumerge en un baño de hielo para enfriar la pasta aguada por debajo de aproximadamente 5 °C, luego se agrega (trans)-4-formilciclohexancarboxilato de metilo (2.99 g, 17.57 mmoles, preparado esencialmente de acuerdo con los procedimientos en Houpis, I. N. et al, Tetrahedron Let. 1993, 34(16), 2593-2596 y JP49048639) disuelto en THF (10 mL) vía una jeringa mientras se mantiene la mezcla de reacción a o por debajo de aproximadamente 5°C. La reacción se deja calentar a RT y se agita durante la noche. Se agrega NH₄Cl (25 mL, 50% solución acuosa saturada) y la capa acuosa se separa de la capa orgánica. El pH de la capa orgánica deberá ser aproximadamente 5.5. La capa orgánica se calienta a aproximadamente 45 °C y se agrega agua (16 mL). Se agrega un cristal simiente del compuesto del título y se enfría a aproximadamente 35 °C. El sólido resultante se colecta por filtración y se enjuaga con ACN. Se seca para proporcionar 5.80g del compuesto del título.

57

Esquema de reacción 3: Método alternativo para preparar BCCA



Esquema de reacción 4



Preparación 12

7,9-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-carboxilato de metilo

Etapa 1: Un reactor de 3000 L forrado con vidrio de
5 se evacua a menos de -0.08 MPa y luego se llena con N₂ a presión normal y se repite tres veces. Bajo N₂, el reactor se carga con 2,4-dimetil anilina (300.0 kg) y trietilamina (873.0 kg) mientras se agita. La mezcla se calienta a 70-75 °C y luego se agrega 4-bromobutirato de etilo (604.0 kg) a
10 una velocidad de 20-25 kg/horas a través de un recipiente adicional de 500 L mientras se mantiene la temperatura de 70-75 °C. La mezcla se agita a 70-75 °C por 2 horas y luego se prueba para terminación de reacción por GC. La reacción se considera completa cuando el contenido de 2,4-dimetil anilina
15 de dos muestras continuas es menos de 3% y el contenido de la impureza (4-((2,4-dimetilfenil)(3-(propioniloxi)propil)amino)butanoato de etilo) es menor de 10%. Cincuenta y seis horas después, el contenido de la impureza es menor de 10%, pero el contenido de 2,4-dimetil anilina es aún mayor de 3%,
20 de este modo 4-bromobutirato de etilo extra (6.0 kg) se agrega a la mezcla, luego 17.5 horas después, el contenido de 2,4-dimetil anilina es aún mayor de 3% pero la reacción se apaga.

La reacción se enfría a 15-25 °C y se transfiere a
25 dos reactores de 5000 L forrados con vidrio. Para cada

reactor, se agrega agua (1200.0 kg) y tolueno (1044.0 kg). La mezcla se agita por una hora y se mantiene por una hora antes de la separación. La fase orgánica de los dos reactores se combina y lava con agua (1200.0 kg x 2) dos veces. La fase
5 orgánica se muestrea para asegurar que la trietilamina es menor de 23%.

La fase orgánica se concentra a 50-60 °C bajo presión reducida (≤ 0.08 MPa) hasta que ninguna fracción se revela y el % en peso de la trietilamina es menor de 0.1% y
10 el KF es menor de 1%. La mezcla se enfría a 20-30 °C y el producto se usa (4[(2,4 dimetilfenil)amino]butanoato de etilo) en la Etapa 2 directamente.

Cromatografía de gas (GC): columna: HP-5, 30 m de longitud x 0.32 mm de ID x película de 0.25µm o columna
15 equivalente; gas portador: gas Helio; velocidad de flujo de 1.90 mL/min; tiempo de corrida: 22.5min; Programa: Temperatura inicial: 50 °C (Activo) y Tiempo inicial: 2.00 min; Rampas: 1 Velocidad: 20 Temperatura final: 260
Temperatura final: 10.00; Rampa #2: 0.0 (Inactivo);
20 temperatura de entrada de 250 °C; temperatura de detección: 300 °C.

Tiempos de Retención: 1) (13.56 min) 4[(2,4 dimetilfenil)amino]butanoato de etilo; 2) (17.40) 4-((2,4-dimetilfenil)(3-(proprioniloxi)propil)amino)butanoato de
25 etilo; 3) (8.38 min) 2,4-dimetil anilina.

Etapa 2: Un reactor de 2000 L forrado con vidrio se carga con tolueno (742.0 kg) y 4[(2,4 dimetilfenil)amino]butanoato de etilo (171.0 kg). La mezcla se agita y se agrega carbonato de sodio (77.0 kg) en 5 porciones. La temperatura se mantiene a 20-25 °C y se agrega cloroformiato de metilo (96.2 kg) a una velocidad de 18 kg/hora. La mezcla se agita a 20-25 °C y se monitorea después de una hora por GC. La reacción se considera completa cuando el contenido de 4[(2,4 dimetilfenil)amino]butanoato de etilo 10 es menor de 1%. La mezcla se transfiere a un reactor de 5000 L forrado con vidrio y se enjuaga el reactor de 2000 L con tolueno (75 kg). Se agrega una solución de NaOH (87.2 kg), metanol (934.0 kg) y agua (1482.0 kg) a una velocidad de 360-400 kg/hora mientras se mantiene la temperatura a 20-25 °C. 15 luego, la mezcla se calienta a 55-65° C y se agita a 55-60 °C. Después de una hora, una muestra se prueba por HPLC para determinar el nivel de 4[(2,4 dimetilfenil)amino]butanoato de etilo. La mezcla se enfría a 20-30 °C, se mantiene por una hora, y luego se separa. La fase acuosa se concentra a 40-50 20 °C bajo presión reducida (menos de o igual a 0.09MPa) hasta que se destilan 929 kg de metanol.

La mezcla se enfría a 15-25 °C, se agrega agua (256.5 kg), se agita por 0.5 hr, y se extrae con diclorometano (342.0 kg x 2). La temperatura se reduce a 0-5 25 °C y se mantiene, y se agrega HCl conc. (269.0 kg) a la

velocidad de 40-50 kg/hora para ajustar el pH a 1-2. La mezcla se calienta a 15-25 °C y se agita por 1 hora mientras se mantiene esta temperatura. Se separa, se extrae la fase acuosa con diclorometano (684.0 kg x 2), y las fases orgánicas se combinan. La fase orgánica se lava dos veces con HCl 0.5% (342.0 kg x 2) y luego dos veces con HCl conc. (3.4 x 2 kg). La fase orgánica se concentra bajo presión reducida (menos de o igual a -0.08 MPa; 40-50 °C) hasta que ninguna fracción se revela. Se agrega diclorometano (250.0 kg) al residuo (ácido 4-[(2,4-dimetilfenil)-metoxycarbonil-amino]butanoico) (Preparación 11) y se usa en la siguiente etapa directamente. 190.0 kg (407.4 kg de solución); Rendimiento: 98.5%; Pureza: 97.8%.

HPLC: columna: Waters XTerra MS C18; 4.6 x 150 mm, 3.5 µm; detección de 230nm; velocidad de flujo de 1.0 ml/min; temperatura 25 °C; fase móvil isocrática: A:ACN; B:H₂O + 0.1% H₃PO₄ (v/v). Tiempo de retención: (13.86 min) ácido 4-[(2,4-dimetilfenil)-metoxycarbonil-amino]butanoico.

Etapas 3: Un reactor de 3000 L forrado con vidrio se evacua a menos de -0.08 MPa, se llena con gas nitrógeno a presión normal, y se repite por 3 veces. Se carga con diclorometano (1900.0kg), ácido 4-[(2,4-dimetilfenil)-metoxycarbonil-amino]butanoico (190.0 kg) y DMF (11.4kg) y se agita. La mezcla se enfría a -5-0 °C, y mientras se mantiene esta temperatura, se agrega cloruro de tionilo (85.3 kg) a la

velocidad de 18 kg/hr. La mezcla se agita a -5-0 °C. Después, se monitorea la reacción por HPLC para determinar si el contenido de ácido 4-[(2,4-dimetilfenil)-metoxicarbonil-amino]butanoico es menor de 1%. Para muestreo, la muestra se
5 agrega a metanol y se evalúa por HPLC. La mezcla se concentra a 40-45 °C bajo presión normal hasta que no se observan más fracciones, y luego se enfría a 15-25 °C. Luego, se concentra a 40-45 °C bajo presión reducida (menos de o igual a -0.08 MPa) hasta que no se observan más fracciones. Se diluye con
10 diclorometano (1031.0kg). Se agrega por goteo una solución de diclorometano (1030.0 kg) y hexahidrato de cloruro de aluminio anhidro (287.2 kg) a 30-35 °C. La mezcla se agita a 35-45 °C por 2 hrs después y luego se monitorea por HPLC hasta que el contenido de 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-
15 tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-carboxilato de metilo es mayor de 80%. (La mezcla se toma, se agrega en metanol y se envía para ser detectada por HPLC). La mezcla se enfría con una mezcla de agua (1140.0 kg) y hielo (570.0 kg) y la temperatura se mantiene a 0-10 °C y se agita por 1 hora. La
20 mezcla se calienta a 15-25 °C, se agita por 0.5 hr, se mantiene por 0.5 hr y se separa. La fase orgánica se lava con agua (814.0 kg x 2). Se agrega gel de sílice (380.0 kg) a la fase orgánica y la mezcla se agita por 1 hora. La mezcla se filtra, la torta se enjuaga con diclorometano (339.0 kg) y
25 se combina el filtrado. El filtrado se concentra a 40-45 °C

60

bajo presión reducida (menos de o igual a -0.08 MPa) hasta que permanecen 150-200 L de mezcla.

Se agrega heptano (190.0 kg), la mezcla se enfría a 15-20 °C por agua recirculada, y luego se enfría a 0-5 °C por salmuera. La mezcla se agita a esta temperatura para cristalización. La mezcla se filtra, la torta de filtro se seca a 35-40 °C en un cuatro de secado para obtener 80.9 kg de sólido blancuzco. HPLC 97.9%. se almacena en un lugar seco y sellado bajo la protección de nitrógeno.

Procedimiento de HPLC: el mismo como para la etapa 2 anterior. Tiempo de retención (14.71 min) 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-carboxilato de metilo.

Preparación 13

5,5-Dimethoxi-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazaepine-1-carboxilato de metilo

Etapa 4: A una solución de 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-carboxilato de metilo (1000 g; 1.00 equiv; 4.04 moles) en metanol (2.50 L) y trimetoximetano (9.10 moles; 995.42 mL; 965.55 g), equipado con un agitador de cabeza a temperatura ambiente bajo un manto de nitrógeno, se agrega Amberlist™ 15 (100 g). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C y se mantiene la temperatura por 1 hora. Después de 1 hora, la reacción se

completa.

La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtran las perlas de Amberlist y se enjuagan con metanol (500 mL). Se ajusta una cánula y se agrega la
5 solución en una solución de KOH 0.1 M (1 L) con agitación de cabeza, seguido por H₂O (1500 mL). La pasta aguada se agita por 20 min y luego se filtra usando un filtro cerámico de 32 cm con una almohadilla de polipropileno. La torta se lava con 4 x 1 L de agua y se extrae a sequedad en el filtro. Se seca
10 en el horno de vacío durante la noche a 60 °C. Después, durante la noche, los trozos se rompen y se continúan secando a 60 °C durante la noche. Rendimiento crudo después del secado: 1235g. Los sólidos crudos se disuelven en 5 volúmenes de heptano (6 L), se calientan a 70 °C, y se agitan
15 15 min a 70 °C. La solución se enfría a 55°C, en este punto la reacción es sembrada. Se continua enfriando lentamente y el producto inicia a revelarse a ~45 °C. Se continúa enfriando lentamente a temperatura ambiente y luego la pasta aguada se deja agitar durante la noche. La pasta aguada de
20 producto se filtra sobre una almohadilla de polipropileno. La torta se enjuaga con 2 x 500mL de heptano. Se extrae seca en el filtro y luego se coloca en el horno de vacío a 45°C hasta que se seca (~4 días). 766g. 99.9% puro por HPLC.

HPLC: Zorbax Bonus-RP 50 x 4.6 mm, 1.8 µm; 2
25 ml/min, 40 °C, 10-30% ACN durante 12 min, a 95% a 14 min,

61

retención de 2 min, la balanza de re-equilibrio de eluyente es 10 mM NH₄acetato. Tiempo de retención = 13.77 min.

Preparación 14

5 Metil-(5S)-7,9-dimetil-5-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-carboxilato

Etapas 5: Se asegura que el reactor de hidrógeno este seco secando con N₂ por 1-2 horas. Se agrega 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (52.0 g), 5,5-dimetoxi-7,9-dimetil-2,3,4,5-
10 tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-carboxilato de metilo (140.0 g), Ir₂Cl₂(COD)₂ (0.080 g), TBAI (1.76 g), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (2.2 g), y (S)-difluorfos (0.163 g) al reactor. Se colocan 5 psi de nitrógeno en el reactor. Se agregan 600 mL de tolueno (rociado con N₂ por 75 min.) vía
15 cánula/nitrógeno. El reactor se purga 2 veces con 20 psi de nitrógeno y la presión no se deja que vaya por debajo de 5 psi. Se colocan 500 psi de hidrógeno en el reactor y se calienta lentamente a 115 °C. Se mantiene a esta temperatura durante la noche. Se enfría a 50 °C y se muestrea para
20 análisis de HPLC. Para HPLC quiral, la muestra se diluye con tolueno, se lava con bicarbonato de sodio, se seca en Na₂SO₄, se diluye con heptanos/etanol.

La solución de tolueno se vierte en un embudo de separación y se agregan 140 ml de acetato de etilo para
25 obtener todo en el embudo de separación y para mantener todo

en solución durante la elaboración. La solución se lava con 420 ml de solución de NaOH 1 M (la capa orgánica se observa turbia; la capa acuosa es clara). Las capas se separan y se lava la capa orgánica con 420 ml de H₂O. La capa orgánica se
5 destila a presión atmosférica a 1.5 volúmenes de tolueno (solución total de 2.5 volúmenes restantes). La solución se enfría a 60°C y se agregan 700 ml de heptano (~5 V) lentamente durante 3 min a 60°C y la solución clara resultante se calienta a 60°C durante la noche con agitación
10 de cabeza (150 rpm). Después de 15 min, hay más sólido. A la mañana, la pasta aguada se enfría, se filtra, el material sólido se colecta y se seca en un horno de vacío a 60 °C por 3 horas. 126.97 g, HPLC: 99.4% puro, HPLC quirál: 94.6% ee.

15 HPLC: Zorbax Bonus-RP 50 x 4.6 mm, 1.8 µm; 2 ml/min, 40 °C, 10-30% ACN durante 12 min, a 95% a 14 min, retención de 2 min, la balanza de re-equilibrio de eluyente es 10 mM NH₄acetato. Tiempo de retención = 11.36 min.

HPLC quirál: Chiralpak IA 250 x 4.6 mm, 2 ml/min,
20 40 °C, 5% IPA por 11 min, a 50% IPA a 12 min, retención de 15 min, de nuevo a 5% IPA at 15.1 min, retención de 20 min. Tiempo de retención = 11.48 min.

Preparación 15

(5S)-7,9-dimetil-N-(2-metiltetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-
1H-1-benzazepin-5-amina

Etapas 6: Se combina metil-(5S)-7,9-dimetil-5-[(2-
5 metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-
benzazepin-1-carboxilato (20.1 g), NaOH (12.10 g), y etanol
(80 mL) en un matraz de 250 mL con teflón con agitación de
cabeza. Se rocía con nitrógeno por 10 minutos, se calienta a
reflujo (85 °C) por ~5.5 horas. Se enfría a temperatura
10 ambiente con un baño de agua fría. Se agrega ácido
acético/agua (17.5 mL/53 mL) lentamente a temperatura
ambiente y se transfiere a un matraz de 500 mL
aproximadamente la mitad a través de la adición (tiempo total
de adición ~30 min). Se siembra con ~ 5 mg de (5S)-7,9-
15 dimetil-N-(2-metiltetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-
benzazepin-5-amina. Se calienta a 50 °C (hasta la temperatura
en aproximadamente 15 minutos). Se agregan 54 mL de agua
durante aproximadamente 30 minutos. Al siguiente día, se
enfria en baño de hielo, se filtra y enjuaga con metanol:agua
20 (1:1; 2 x 30 mL). La torta húmeda se seca in vacuo a 60 °C
para producir 13.99 g de (5S)-7,9-dimetil-N-(2-metiltetrazol-
5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-amina. Análisis de
HPLC: 99.4%, el tiempo de retención es 4.84 min. HPLC quiral:
98.5% de pureza quiral.

25 Método HPLC: Zorbax SB-C8 75 x 4.6mm, 3.5µm, 2

mL/min, 40 °C, longitud de onda de 225 nm, 5% acetonitrilo (ACN) por 2 min a 95% ACN en 10 min y mantenido por 1 min.

HPLC quiral: Chiralpak AD-H 150 x 4.6 mm, 5µm, 1 mL/min, 30 °C, etanol 50% isocrático en heptano.

5

Preparación 16

(5S)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-7,9-dimetil-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-
amina

10 Etapa 7: Todos los líquidos se desgasifican previo
a la adición a la reacción saturando cada solución por
adición subsuperficial de N₂. A un matraz de 250 mL con una
entrada de nitrógeno, se agrega (5S)-7,9-dimetil-N-(2-
metiltetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-
15 amina (18.36 mmoles; 5.00 g) y tolueno (15.00 mL). Se agrega
por goteo durante 30 minutos hexametildisilazida de potasio
(19.28 mmoles; 38.55 mL) como una solución 0.5M en tolueno.
Se observa una exoterma a 21.5 °C. La mezcla de reacción se
agita por 30 minutos. Se agrega durante 30 minutos 1-
20 (clorometil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (25.71 mmoles;
25.7 mL) como una solución 1 M en tolueno. Se observa una
exoterma a 25.5 °C. La mezcla de reacción se agita a
temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se
lava con agua (2 x 20 mL). Las capas acuosas se combinan y se
25 extraen de nuevo con tolueno (1 x 25 mL). Las capas de

tolueno se combinan, se concentran a sequedad, y el residuo se recristaliza a partir de 92 mL de 60% 1-propanol en agua. El producto recristalizado se agita por 2 horas a 0 °C, se filtra, y enjuaga con 10 ml de 50% 1-propanol en agua. El producto aislado se seca en vacío a 45 °C. 7.735 gramos. La HPLC muestra 98.3% de pureza, tiempo de retención = 10.62 min.

HPLC de gradiente: La columna es Zorbax Bonus RP 5 µm, 4.6 x 150 cm, Flujo = 2 mL/min; Longitud de onda = 225 nm; Temperatura de columna = 40 °C; Solvente A = Agua; Solvente B = ACN; Tiempo 0 min 85%A 15%B; 12 min 10%A 90%B; 13 min 10%A 90%B; 13.5 min 85%A 15%B.

Preparación 17

Metil-*trans*-4-{[(5S)-5-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]metil}ciclohexancarboxilato

Etapas 12: Se enfría una suspensión de (5S)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-7,9-dimetil-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-amina (3.40 g, 6.82 mmol), triacetoxiborohidrato de sodio (3.01 g, 13.64 mmol), y ACN (28 mL) de -12 °C a -10 °C en un baño de hielo/acetona y se agrega una solución de (trans)-4-formilciclohexancarboxilato (2.03 g, 11.93 mmol) en tolueno (18.5 mL) durante 30 min vía una bomba de jeringa (0.66

mL/min). Se continua agitando la reacción en un baño de hielo/acetona por 2 horas. Se agregan 44 mL de 10% (en peso) NH₄Cl en agua a la reacción y se agita por 30 min a temperatura ambiente. La agitación se detiene y hay dos
 5 capas. Las capas se separan, la capa orgánica se concentra por debajo de un volumen de solvente. Se agregan 24 ml de etanol y se concentra a un sólido (o a un volumen). Se agregan 24 ml de etanol, 2 ml de agua y se calienta a 60 °C (hasta una suspensión). Se agregan 2 ml de agua por goteo. La
 10 suspensión se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, la suspensión se enfría a -10 °C por 0.5 h, luego se filtra. Los sólidos de filtro se lavan con 3 mL de -10 °C EtOH:agua
 15 (4:1). Los sólidos se secan durante la noche en un horno de vacío a 50 °C para producir 4.24 g de metil-trans-4-{[(5S)-5-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]metil}ciclohexancarboxilato como un sólido incoloro. La
 20 HPLC muestra 99.75% de pureza.

Análisis de HPLC: Zorbax Bonus RP 150mm x 4.6mm, 3.5 µm, 30 °C, detección UV de 260nm, flujo: 2.0 mL/min, gradiente: A=0.05% TFA en H₂O, B=0.05% TFA en ACN; 0 min 95% A a 30 min 0% A a 30.5 min 95% A a 35 min 95% A. El Metil-
 25 trans-4-{[(5S)-5-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil](2-metil-2H-

tetrazol-5-il)amino}-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]metil}ciclohexancarboxilato se eluye a 23.33 min y el isómero cis se eluye a 23.05 min.

5

Preparación 18

Aducto de bisulfato de sodio de (*trans*)-metil-4-formilciclohexancarboxilato

Etapa 8: Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 12 L se coloca en una tina de enfriamiento equipada con un
10 agitador mecánico, termopar con visualizador, entrada de nitrógeno, y tubo de secado. Se carga ácido (*trans*)-4-metoxycarbonilciclohexancarboxílico (450 g) al matraz. Se carga diclorometano (2.25 L) al matraz y se agita bajo nitrógeno. Se agrega cloruro de oxalilo (364 g disueltos en
15 CH₂Cl₂ (100 mL)) al matraz vía embudo de adición a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 10 minutos a temperatura ambiente. Se agrega cantidad catalítica de DMF (1.82 g disueltos en CH₂Cl₂ (10 mL)) al matraz vía embudo de adición a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
20 agita a una temperatura menor de 20 °C por 2 horas. El progreso de reacción se monitorea por GC: [DBI 30m x 0.25mm, 0.5µ), se remueve una muestra de la solución agitada a una temperatura menos de 20 °C. Tiempo de retención (Rt) de (*trans*)-4-clorocarbonilciclohexan carboxilato = 7.3 minutos;
25 Rt de ácido (*trans*)-4-metoxycarbonilciclohexancarboxílico =

7.75 minutes. La reacción se considera completa cuando permanece < 3.0% del material de partida ácido (*trans*)-4-metoxicarbonilciclohexancarboxílico.

Etapa 9: La mezcla de reacción se concentra bajo
5 presión reducida a una temperatura menor de 35 °C. El exceso de cloruro de oxalilo se colecta conjuntamente con el destilado; una trampa caústica se usa para prevenir que los vapores ácidos entren en el sistema de vacío. El residuo se co-evapora con THF (2 x 900 mL). El residuo se diluye con THF
10 (4.5 L) y 2, 6-lutidina (321 g). Se transfiere a un reactor de auto-arcilla de hidrogenación. Se carga 5% Pd sobre carbón activado {(45 g de pasta aguada en THF (500 mL))} a la mezcla de reacción. El reactor se purga con gas nitrógeno (20 a 30 psi) 2 a 3 veces. Se purga con gas hidrógeno (20 a 30 psi) 2
15 a 3 veces. La reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno (50 a 60 psi) por 15 horas de 30 a 35 °C. Después de 15 horas, el gas hidrógeno sale al escape local y el reactor se purga con gas nitrógeno (20 a 30 psi) por 2 a 3 veces. La reacción se monitorea por GC. Rt de (*trans*)-metil-4-
20 formilciclohexan carboxilato = 6.46 minutos; Rt de (*trans*)-4-clorocarbonilciclohexancarboxilato = 7.3 minutos. La reacción se considera completa cuando permanece menos de 1.0% de (*trans*)-4-clorocarbonil ciclohexancarboxilato.

La mezcla de reacción se filtra a través de la
25 almohadilla de celita bajo nitrógeno. La mayoría del solvente

65

de THF se concentra bajo presión reducida a una temperatura menor de 35 °C. El residuo se diluye con MTBE (1.8 L) y se transfiere a un embudo de separación. La solución orgánica se lava con agua (2.25 L) y las capas se separan. La fase acuosa
5 se extrae de nuevo con MTBE (2 x 1.8 L) y todas las capas orgánicas se combinan. Se lavan con una solución acuosa 0.5 N de ácido clorhídrico (1 x 2.25 L). La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 2.5 L). La fase orgánica se lava con una solución de salmuera
10 (1 x 2.5 L). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y la mezcla se filtra sobre una almohadilla de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentra bajo presión reducida a una temperatura de baño de menos de 35°C. El material crudo se aísla como un aceite incoloro y se usa
15 sin alguna purificación adicional.

Etapas 10: Se agrega 1 mL de agua a un vial que contiene 0.49 g de bisulfito de sodio. El vial se coloca en el sonicador para disolver el bisulfito de sodio. Se agregan 5 ml de THF al vial (se forma una solución bifásica - no
20 sólidos). Esta solución bifásica se agrega a THF y bisulfito de sodio acuoso a un matraz de 50 ml equipado con un agitador magnético que contiene (trans)-4-formilciclohexan carboxilato (1g, 5.88 mmol). (Nota: el (trans)-4-formilciclohexan carboxilato solamente es aproximadamente 80%
25 puro, por lo cual esta es la razón por la que se usan 0.8

equiv de NaHSO_3). La solución se diluye con otros 5 ml de THF y dentro de un minuto se forma una masa muy espesa de cristales. La masa de cristales se calienta a reflujo. La mezcla se diluye con 3 x 5 mL de THF. Los
5 cristales son muy floculentos. Se agita a temperatura ambiente por varias horas, luego se filtra, se enjuaga con 20 ml de THF y se seca en el filtro por una hora (1.27 g). Se seca durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para producir 1.19 g de aducto de bisulfato de sodio de
10 (*trans*)-metil-4-formilciclohexancarboxilato como un sólido incoloro.

Preparación 19

(*trans*)-4-formilciclohexancarboxilato

15 Etapla 11: Se agrega aducto de bisulfato de sodio de (*trans*)-metil-4-formilciclohexancarboxilato (3.92 g, 11.93 mmol) a una mezcla de carbonato de sodio (5.06 g, 47.72 mmol), tolueno (17 mL) y agua (33 mL) y se agita a temperatura ambiente. Después de la agitación de 1 hora a
20 temperatura ambiente, las capas se separan y la capa de tolueno se lava con 15 ml de agua. En la Etapa 12 se usa esta solución de tolueno que contiene (*trans*)-4-formilciclohexancarboxilato.

Ejemplo 1

Ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

5

Sólido Amorfo

Un matraz se carga con (*trans*)-4-(((*S*)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)metil)ciclohexancarboxilato de metilo (149 mg). Se agrega
10 MeOH (6 mL) y NaOH 1.0 N (3.0 mL). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 60 °C. La reacción se monitorea vía TLC. Después de aproximadamente 7 hrs o cuando el éster de partida ha reaccionado, la mezcla se enfría a aproximadamente 0 °C y se apaga con HCl 1 N. La mezcla se
15 diluye con EtOAc (60 mL). La lava consecutivamente la mezcla con agua (20 mL), salmuera (20 mL) y se seca sobre Na₂SO₄. El filtrado se filtra y concentra. Se purifica vía cromatografía instantánea con CH₂Cl₂. El solvente se remueve para proporcionar el compuesto de título (125 mg) como un sólido
20 blanco.

25

Ejemplo 2

Ácido *trans*-4-[[*(5S)*-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
 (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
 dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

5

Sólido Amorfo

Un matraz de 500 ml de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, embudo de adición, y termopar, se carga con agua (265 mL) y se enfría en un baño de hielo. El BCCA (22.0 g) se disuelve en 40 mL de acetona en un segundo matraz
 10 y la mezcla se agrega al matraz de tres cuellos vía el embudo de adición. El matraz se enjuaga con unos 4 ml adicionales de acetona y se agrega al embudo. Los contenidos del embudo de adición se agregan por goteo al matraz y la mezcla resultante se deja agitar mientras se mantiene la temperatura a
 15 aproximadamente 0-1 °C. El sólido resultante se colecta, se lava dos veces con agua luego se seca a 40 °C durante la noche para proporcionar 22.3 g de un polvo blanco.

Ejemplo 3

20 Ácido *trans*-4-[[*(5S)*-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
 (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
 dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-
 ciclohexancarboxílico·Hidrato

Un matraz equipado con un agitador de cabeza, sonda
 25 de temperatura, entrada de nitrógeno, se purga con nitrógeno

mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno positiva en el matraz, se agrega (trans)-4-(((S)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)metil)ciclohexancarboxilato de metilo (1.0 kg 1.53 mol), MeOH (10 L), y NaOH 2 M (1.53 L, 3.06 mol.). La mezcla resultante se calienta a reflujo por aproximadamente 68°C. Después de aproximadamente 4 hrs la mezcla de reacción se deja enfriar a RT y se agita durante la noche. La mezcla se
10 filtra y se colecta el filtrado. Una mezcla de MeOH:Agua se agrega (500 ml 1:1 v/v) y luego se agrega lentamente ácido acético (260 mL) para inducir la precipitación. El sólido resultante se colecta como una mezcla de BCCA, el hidrato de BCCA y el BCCA·solvato de metanol. El sólido se seca en un
15 horno a 40 °C.

Un matraz de 2 L equipado con un condensador, termopar, manto de calentamiento y agitador mecánico, se carga con el material sólido de BCCA (109 gm), MeOH (900 mL) y agua (10 mL). La pasta aguada resultante se calienta a
20 reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. Después que todos los sólidos se disuelven, el calor se remueve y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Si se desea, se puede agregar un cristal simiente de hidrato de BCCA en forma cristalina. El material sólido se colecta. El sólido se lava
25 consecutivamente con metanol:agua (9:1 v/v, 100 mL) y agua (1

L). El sólido se seca en un vacío a aproximadamente 40 °C para proporcionar 100 g de un sólido blanco. Después el sólido se vuelve a formar en pasta aguada en en isopropanol:agua (1:1 v/v 1 L). El sólido resultante se
5 colecta y enjuaga con agua (500 mL) y se seca durante la noche in vacuo a aproximadamente 40 °C para proporcionar 60 g del compuesto del título. Análisis Karl Fisher 2.53% agua, análisis elemental: $C_{31}H_{36}F_6N_6O_2 \cdot H_2O$ teórico (%) C 56.70, H 5.83, N 12.80 encontrado (%): C 56.59, H 5.28, N 12.55.

10

NMR en Estado Sólido

Espectros de NMR (NMR en estado sólido o SSNMR) de polarización cruzada ^{13}C /giro de ángulo magnético (CP/MAS) de BCCA cristalino•hidrato en forma cristalina, que se obtiene
15 usando un espectrómetro de NMR Bruker Avance II 400 MHz que opera a una frecuencia de carbono de 100.622 MHz y equipado con una sonda de resonancia doble Bruker 4mm (K299552). Se utiliza supresión de banda lateral TOSS conjuntamente con polarización que emplea desacoplamiento SPINAL64 (95.4Watts)
20 y un pulso CP de núcleo en forma de H RAMP100. Los parámetros de adquisición son como sigue: anchura de pulso r.f. de protón 90° de 2.50 μ s, el tiempo de contacto es 1.5 ms, tiempo de repetición de pulso de 20 s, frecuencia MAS de 5 kHz, anchura espectral de 30 kHz, el tiempo de adquisición es
25 34 ms y el número de exploraciones es 3,844. Las resonancias

68

representativas del ^{13}C SSNMR BCCA•hidrato incluyen: 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 143.5, 139.9, 136.3, 132.8, 132.1, 129.2, 127.3, 126.2, 122.7, 121.0, 61.1, 53.0, 49.8, 45.0, 40.2, 38.7, 31.4, 30.4, 29.0, 27.8, 27.0, 21.2, 18.3, +/-0.2 ppm. Los desplazamientos químicos son referenciados a adamantano (δ = 29.5 ppm) en un experimento separado.

Ejemplo 4

10 Hidrato de ácido *trans*-4-[[*(5S)*-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico y Solvato de Etanol en Forma

Cristalina

15 Un matraz se carga con (*trans*)-4-((*(S)*)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-1-il)metil)ciclohexancarboxilato de metilo (12.95 kg), EtOH (129.5 L) y NaOH 2 M (9.9 L, 2 eq), la mezcla resultante se
20 agita por aproximadamente 10 min y después la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 40-45 °C por 6 hrs. La reacción se monitorea vía HPLC. Después se agrega ácido acético (3.75 kg) seguido por agua (15.5 L) y se siembra con BCCA•hidrato en forma cristalina. Después de la agitación por
25 aproximadamente 2 hrs, la mezcla de reacción se enfría a RT y

se agita por unas 2 hrs adicionales. Los sólidos resultantes se colectan; los sólidos se lavan con EtOH:agua (1:1, 2x 26 L) y se secan durante la noche para producir el compuesto del título 15.87kg (húmedo) como una mezcla del solvato de etanol y el hidrato.

Ejemplo 5

Hidrato de ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico en forma cristalina

Un matraz se carga con ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico (15.87 kg) y agua (158.8 L). La mezcla resultante se agita a RT por 2 hrs. Después la mezcla resultante se filtra para colectar los sólidos. Los sólidos se secan durante la noche. Los sólidos resultantes se disuelven en MeOH calentado a aproximadamente 65-70 °C por 2 hrs para proporcionar una solución clara. La solución clara se filtra, luego el filtrado se enfría a aproximadamente 0 a 5 °C para inducir la cristalización. Los cristales resultantes se colectan, y se secan durante la noche. El material cristalino se suspende en agua (158.8 L) y se agita por aproximadamente 2 hrs a RT. El sólido cristalino se

69

colecta; se seca a alto vacío a 40-45 °C para proporcionar un sólido que exhibe un contenido de agua de entre 2.7 a 3.1 como se determina por el método de Karl Fischer.

5

Ejemplo 6

Cristalización de Hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

10

Un matraz de 250 mL equipado con un agitador de cabeza, se carga con etanol (100 mL), (*trans*)-4-(((*S*)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil) (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)metil)ciclohexancarboxilato de metilo (10.0 g, 15.32 mmole) y NaOH (2 M, 15.0 mL, 30.0 mmole). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 40 °C y se agita a esta temperatura por aproximadamente 4 hrs. La mezcla de reacción se deja enfriar a RT. Se agrega ácido acético (2.7 mL, 45.4 mmole) y se calienta a 40 °C. Se agrega agua (40 mL) lentamente durante 2.5 h para proporcionar una pasta aguada blanca, espesa. Se continúa el calentamiento por 1.5 h adicionales y luego la pasta aguada se deja enfriar a RT. El sólido se colecta por filtración y se lava consecutivamente el sólido con etanol:agua (20 mL, 1:1), agua (20 mL). El sólido se suspende en agua (70 mL); el sólido se colecta vía

25

filtración; el sólido luego se lava con agua (2 x 20 mL). Se repite para la pasta aguada acuosa dos veces adicionales. El sólido resultante se colecta y se seca a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco
5 (6.1 g).

Ejemplo 7

Cristalización de hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-
10 il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

Un vial de escintilación se carga con BCCA (60 mg) y se agregan 1.5 ml de MeOH. La solución clara se calienta a aproximadamente 45 °C. se agregan 1.5 equivalentes molares de
15 ácido fórmico en 100 µL de agua para formar una suspensión blanca. Se agregan 0.5 ml de MeOH a la suspensión blanca, y se calienta suavemente a aproximadamente 55°C. Después de varias horas, la suspensión se enfría a RT; y el sólido cristalino blanco se colecta por filtración en vacío; y el
20 sólido se deja secar con aire. El análisis de este sólido cristalino por NMR de solución no revela algún solvente de ácido fórmico presente. La forma cristalina se puede caracterizar adicionalmente por análisis térmico diferencial/termogravimétrico, el cual revela que la forma
25 cristalina tiene una pérdida de porcentaje de contenido

volátil de 2.6 desde 38 a 133°C, lo cual se determina que es agua por TGA-MS, y tiene un evento de comienzo a 81 °C.

Análisis Térmicos Diferenciales/Termogravimétricos

5 Los análisis térmicos diferenciales/termogravimétricos se realizan en una unidad Mettler Toledo DTA y TGA (Modelos TGA/SDTA 851). Las muestras se calientan en una charola de aluminio sellada con un agujero de 25 a 300-350 °C a 10 °C/min con una purga de
10 nitrógeno de 50mL/min. La temperatura TGA se calibra con estándar de Indio/Aluminio, PF=156.6 y 660.3 °C. La calibración de peso se realiza con estándares suministrados por el fabricante y verificados contra desolvatación de dihidrato de citrato de sodio.

15

Análisis de Espectrógrafo de XRD

El espectro de XRD se colecta usando un difractómetro de rayos X Bruker-AXS D4 Endeavor que utiliza una fuente de CuK ($\lambda = 1.54056$, Potencia: 40kV, 50mA) y un
20 detector Vantec. Los datos colectados sobre un intervalo de 4-40 grados 2 θ con un tamaño de escalón de 0.009 grados 2 θ y un tiempo por escalón de 0.5 segundos. Método: USP 29 <941>, la corrección de error por desplazamiento se hace usando los 8.853 grados ó 17.759 grados de pico 2 θ del
25 estándar interno.

Un listado de los picos 2 θ principales se proporcionar en la Tabla 1 posterior:

Tabla 1

5

10

15

20

25

Ángulo: (2- θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
7.5	28.7	11.83
9.2	20.6	9.62
10.7	50.7	8.28
10.9	24.5	8.09
11.3	43.5	7.82
12.2	13.8	7.26
12.4	21.9	7.11
12.7	17.6	6.95
13.8	49.8	6.41
15.0	64.7	5.90
15.5	100.0	5.70
16.5	22.6	5.37
16.7	25.7	5.32
17.7	33.1	5.00
18.5	32.9	4.80
18.7	33.2	4.75
19.0	28.0	4.66
19.5	54.5	4.54
20.5	12.8	4.32
20.7	13.6	4.30
21.0	23.7	4.23
21.7	18.8	4.09

71

21.8	15.1	4.08
22.1	23.7	4.02
22.7	12.4	3.92
25.1	32.6	3.55
26.9	10.6	3.31

5

Es bien conocido en el arte de cristalografía que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores tal como morfología de cristal. Donde los efectos de orientación preferida están presentes, las intensidades de pico se alteran, pero las posiciones de pico características del polimorfo están sin cambio. Ver, por ejemplo, La United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, páginas 1843-1844, 1995. Además, también es conocido en el arte de cristalografía, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones de pico angular pueden varias ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de pico pueden desplazarse debido a una variación en la temperatura a la cual una muestra se analiza, desplazamiento de muestra, o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, una variabilidad de posición de pico de $\pm 0.2^\circ$ en 2θ tomará en cuenta estas variaciones potenciales sin obstaculizar la identificación inequívoca de las sales cristalinas de la presente invención.

Un método bien conocido y aceptado para buscar

formas cristalinas en la literatura es el método "Fink". El método Fink usa las cuatro líneas más intensas para la búsqueda inicial seguida por las siguientes cuatro líneas más intensas.

5

Ejemplo 8

Ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

10

ácido Solvato de Metanol

Se suspende BCCA (4 gramos) en 4mL de metanol y se calienta a reflujo. Se agregan aproximadamente 50 ml más de metanol para producir una suspensión ligera. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se mantiene por un día. El
15 producto sólido se aísla por filtración a vacío y se almacena en una cámara de metanol para proteger esta forma de cristal metaestable de la humedad.

Ejemplo 9

20 Ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

Solvato de Etanol

Se suspende BCCA (3 gramos) en 10 mL de etanol por
25 unas cuantas horas. El producto sólido se aísla por

72

filtración en vacío y se almacena en una cámara de etanol para proteger esta forma de cristal metaestable de la humedad.

5

Ejemplo 10

Ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

Solvato de Ácido Fórmico

10

Se disuelve BCCA en 7 mL de isopropanol. Se agrega ácido fórmico (3 ml) a la solución. Se agrega agua al punto de turbidez (4 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se calienta a 70 °C por 6 horas seguido por enfriamiento a temperatura ambiente. El producto sólido se aísla por
15 filtración en vacío y se seca con aire. El espectro de XRD se colecta como se describe en el Ejemplo 7. La Tabla 2 posterior lista los picos obtenidos del espectro de XRD.

Tabla 2

20

Ángulo: (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
6.3	3.5	13.94968
9.3	17.7	9.51672
9.9	16.5	8.88574
10.7	8.5	8.26542

25

5

10

15

20

25

Ángulo: (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
11.1	16	7.96996
11.5	4.9	7.66788
12.2	11.6	7.26781
12.7	5.7	6.9724
13.0	30.5	6.79403
13.9	32.7	6.34956
14.4	1.3	6.15366
14.9	13.2	5.93156
15.4	94.8	5.73681
15.7	51.8	5.64135
16.4	33.8	5.40178
16.9	69.1	5.25235
18.2	62.3	4.86504
18.6	100	4.76188
19.5	39.9	4.54984
19.9	22.2	4.46884
20.3	84	4.37738
20.8	34.3	4.25735
21.2	25.3	4.18
21.8	28.9	4.0714
22.1	21.7	4.02645
22.3	12.9	3.98942
22.8	42.2	3.89217
23.5	1.6	3.78509
23.9	10.5	3.72471
24.4	26.9	3.64202
25.7	54.3	3.46701

73

5

10

15

20

25

Ángulo: (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
26.3	13.3	3.38649
26.9	28.1	3.31071
27.4	3	3.25174
27.7	7.9	3.21293
28.1	18.9	3.17584
28.8	0.3	3.09618
29.3	4.7	3.04676
29.6	9.5	3.01312
30.1	9.9	2.97021
30.5	2.2	2.92929
31.1	17.2	2.87149
31.5	6	2.83836
32.1	3	2.78284
32.8	1.4	2.725
33.3	8.4	2.68817
33.7	2.4	2.65549
34.1	1.9	2.62877
35.0	3.6	2.56476
35.2	5.2	2.54651
36.2	8.8	2.4816
37.1	5.3	2.41971
37.6	4.4	2.38904
38.1	1	2.35966
38.5	1.8	2.33689
38.8	4.4	2.31826
39.1	6.1	2.30101
39.5	0.5	2.27748
25.5	47.3	3.49258

Ejemplo 11

Ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

5 Solvato de Ácido Acético

Se suspende ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-
bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-
il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-
il]metil]-ciclohexancarboxílico (1.5 gramos) en 10 mL de
10 heptano. La suspensión se calienta a 50 °C. Se agrega 1 mL de
ácido acético, y la suspensión llega a ser clara. Se agregan
10 ml más de heptano y se enfría a temperatura ambiente. El
producto sólido se aísla por filtración en vacío y se seca en
aire. El espectro de XRD se colecta como se describe en el
15 ejemplo 7. La Tabla 3 posterior lista los picos obtenidos del
espectro de XRD.

Tabla 3

20

Ángulo: (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
6.1	13.9	14.44535
7.4	5.5	11.91759
7.7	3.9	11.43266
9.1	36.1	9.71543
9.5	7.2	9.26358

25

24

5

10

15

20

25

Ángulo: (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
10.3	7.2	8.56123
10.6	9.9	8.35606
11.0	49.7	8.03505
11.3	9.4	7.85127
12.0	17.1	7.34832
12.3	8.7	7.15849
12.6	11.4	6.99570
12.9	69.1	6.84536
13.8	59.9	6.42263
14.1	12.0	6.28300
14.6	18.4	6.04828
14.9	42.7	5.93036
15.1	64.5	5.85341
15.6	47.5	5.68615
16.1	25.3	5.48924
16.4	60.8	5.40742
16.6	15.5	5.33346
17.8	62.9	4.99156
18.4	100.0	4.82513
18.6	25.0	4.75791
19.0	22.8	4.67246
19.4	70.3	4.57246
19.6	36.3	4.51720
20.1	54.0	4.40286
20.8	68.0	4.26852
21.1	42.1	4.19902
21.4	17.2	4.15565

5

10

15

20

25

Ángulo: (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
21.7	52.5	4.08624
22.2	31.5	3.99752
22.7	40.3	3.90975
23.3	14.1	3.81432
24.2	23.9	3.66935
24.9	33.2	3.56724
25.5	40.1	3.49233
25.8	10.4	3.44753
26.2	19.8	3.39235
26.6	29.0	3.34914
26.9	8.1	3.31407
27.6	9.9	3.23104
27.9	11.3	3.19103
28.9	8.0	3.08812
29.6	5.4	3.01802
30.2	5.4	2.95795
30.6	4.3	2.91735
31.3	5.5	2.85866
32.1	6.1	2.78825
32.7	5.2	2.73423
33.0	7.2	2.71300
33.9	5.1	2.63900
34.3	3.5	2.61366
35.0	7.1	2.56146
35.7	3.2	2.51192
36.1	3.9	2.48827
36.3	3.8	2.47610

XS

5

Ángulo: (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
36.7	3.4	2.44761
37.0	4.4	2.42813
37.3	3.3	2.40594
37.7	4.2	2.38107
38.5	4.6	2.33422
39.3	4.1	2.28755

Ejemplo 12

10

Sal sódica de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

A una botella de 500 ml se agrega hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico (20.16 g), etanol SDA 3A (200.94 mL). Se agita usando una barra agitadora magnética y se agrega lentamente hidróxido de sodio 1 N (31.95 g). Esta es una solución clara.

Secado por pulverización: Se usa un secador por pulverización (Niro SD Micro Spray Dryer) y se usa una velocidad de flujo de gas de secado a 32.5 kg/hr, 2.8 bar, velocidad de flujo de gas de atomización a 2.0 kg/hr, 0.3 bar, y temperatura de entrada (control automático) 115 °C.

Una vez que la temperatura de entrada está a 115 °C y la temperatura de salida se ha estabilizado (109 °C), flujo de inicio de 83:17 (p/p) etanol:agua a atomizador. A un ajuste de bomba de 3.0, ninguna gota golpea las paredes/salida de la cámara. El sistema se deja alcanzar equilibrio término - salida = 104 °C. Cambio de etanol:agua (a temperatura ambiente) para secar la muestra en una solución de etanol/agua. Después del secado por pulverización, resulta en 13.51 g.

10

Ejemplo 13

Sal de magnesio de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico

Se disuelve sal sódica de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico (2 gramos) en 5 mL de metanol. Se disuelve acetato de magnesio (335 mg) en 20 mL de agua. Se agrega solución de acetato de magnesio por goteo a temperatura ambiente con agitación agresiva y se sigue por calentamiento a 65 °C. La precipitación ocurre. A la temperatura elevada, se agregan 10 ml adicionales de agua. La suspensión se enfría a temperatura ambiente y el producto

25



sólido se aísla por filtración en vacío y se enjuaga con agua. El producto se seca en un horno de vacío a temperatura ambiente.

Las sales de calcio y zinc de BCCA se pueden
5 preparar por procedimiento análogo a aquel para la
preparación de la sal de magnesio de BCCA. La sal de potasio
se puede preparar por un procedimiento análogo a aquel para
la preparación de la sal sódica de BCCA.

10 Terc-butilamina del ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-
bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-
il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-
il]metil]-ciclohexancarboxílico (1:1:1) solvato de alcohol
isopropílico

15 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L
se ajusta con un agitador mecánico, controlador de
temperatura, embudo adicional, y manto de calor. El hidrato
del ácido *Trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-
bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-
20 il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-
il]metil]-ciclohexancarboxílico (50 g) se suspende en heptano
(500 mL). La pasta aguada se calienta a 69.1 °C y se adiciona
tert-butilamina (5.57 g) como una solución en alcohol
isopropílico (70 mL) y se enjuaga con 5 ml de alcohol
25 isopropílico adicional. Una solución se forma inmediatamente

con la adición. Durante la adición, la temperatura cae a 63°C pero se calienta de nuevo a 69°C una vez que se completa la adición. Con la punta de una espátula se siembra terc-butilamina del ácido *Trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico*. Una suspensión que comienza a formarse continua la agitación a 69°C. Comienza a enfriarse la reacción a 55°C. En aproximadamente una hora, se forma una pasta aguada espesa. El enfriamiento continúa a 45°C. En aproximadamente una hora, la temperatura de la pasta aguada desciende a 35°C. En aproximadamente 2 horas, la fuente de calor se remueve y permite enfriar a temperatura ambiente. En aproximadamente 3 horas, la pasta aguada se filtra (la temperatura es ahora de 21°C) y se enjuaga con 100 ml de heptano. Se seca usando un vacío por aproximadamente unas 1.5 horas. Se seca por el fin de semana in vacuo a 33°C. Estos resultados en 55.9 g. El espectro de XRD se colecta como se describe el Ejemplo 7. La Tabla 4 posterior lista los picos obtenidos del espectro de XRD.

Tabla 4

Ángulo (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
5.6	44.1	15.66139

27

5

10

15

20

25

8.0	25.8	11.06129
8.9	14.1	9.90002
10.9	7.3	8.08475
11.3	49.2	7.84359
11.5	2.6	7.67967
12.3	1.9	7.19816
12.6	50.1	7.01593
12.8	2.2	6.88749
13.5	5.5	6.52796
14.4	9.4	6.14491
15.2	3.5	5.81628
15.7	1.7	5.62539
16.0	3.0	5.54451
16.2	6.6	5.45377
16.5	9.5	5.38135
16.9	1.4	5.22767
17.3	1.7	5.11298
17.9	100.0	4.95461
19.0	2.6	4.67047
19.4	9.2	4.56973
19.8	18.4	4.47579
20.0	4.3	4.43314
20.4	31.4	4.34849
20.6	10.7	4.30398
20.9	7.4	4.25624
21.2	2.6	4.18059
21.6	16.3	4.11389
22.5	15.6	3.94560
22.7	10.1	3.92057

5

10

15

20

25

22.9	4.9	3.88729
23.4	14.3	3.79936
24.1	32.8	3.69727
24.4	2.7	3.64309
25.4	17.6	3.50430
25.7	2.8	3.46139
26.2	2.2	3.40048
26.5	3.9	3.36314
27.4	1.7	3.25294
27.7	3.4	3.21470
28.4	2.2	3.13589
28.8	1.9	3.09670
29.0	10.9	3.07330
30.0	1.7	2.97494
30.3	2.2	2.94722
30.7	3.6	2.91172
31.1	2.7	2.87130
31.5	1.8	2.83951
32.0	1.6	2.79091
32.3	1.8	2.77270
32.5	3.5	2.74970
33.3	2.7	2.69165
34.2	2.5	2.62286
34.5	1.7	2.59477
34.8	1.6	2.57771
35.9	1.4	2.49750
36.2	2.0	2.48053
36.6	2.7	2.45071
37.1	1.2	2.42094

28

37.3	1.7	2.40638
37.7	1.2	2.38295
38.0	1.5	2.36721
38.3	2.0	2.34975
38.8	2.8	2.31827
40.0	1.4	2.25835

5

Ejemplo 15

Sal de hemi terc-butilamina del ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-
 10 [[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-
 5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-
 il]metil]-ciclohexancarboxílico solvato de hemi etanol

(2:1:1) en forma cristalina

El hidrato de ácido *Trans*-4-[[[(5S)-5-[[3,5-
 15 bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-
 il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-
 il]metil]-ciclohexancarboxílico (50.5 g) en heptano (404.00
 ml) con agitación mecánica de cabeza. Se adiciona etanol
 (25.25 mL) y se calienta a 55 °C. Se forma una solución. Se
 20 adiciona terc-butilamina (2.81 g) a 55 °C. Se siembra con
 solvato de hemi etanol de hemi terc-butilamina del ácido
Trans-4-[[[(5S)-5-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-
 metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-
 1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico (2:1:1) y
 25 persiste la siembra. La temperatura se mantiene a 50 °C. Una

pasta aguada bastante espesa se forma por algunos minutos con un exotermo de hasta 60 °C. Se continúa la agitación y se enfría de nuevo a 50°C. Después de aproximadamente 5.5 horas, se apaga el calor y se deja enfriar a temperatura ambiente.

5 En aproximadamente 3 horas, se filtra, se enjuaga el matraz con una porción de licor madre, y luego se enjuaga la torta con 100 ml de heptano. Se seca durante la noche in vacuo a 45°C. 50.9 g. El espectro de XRD se colecta como se describe en el Ejemplo 7. La tabla 5 posterior lista los picos
10 obtenidos del espectro de XRD.

Tabla 5

Ángulo (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
4.4	7.9	19.89438
5.5	100.0	15.98834
7.0	11.1	12.56184
9.0	68.2	9.80480
10.5	2.8	8.37905
11.0	6.7	8.03163
13.2	14.6	6.72015
13.6	15.4	6.51691
14.3	91.3	6.16773
14.7	6.5	6.03809
15.2	19.3	5.81709
16.4	7.7	5.38980

74

5

10

15

20

25

17.1	8.5	5.16503
17.5	47.8	5.06441
18.2	56.5	4.87353
19.4	42.7	4.58173
19.8	13.6	4.47894
20.0	16.8	4.44358
20.6	36.0	4.31170
21.3	4.7	4.16561
22.0	66.4	4.04259
22.5	60.2	3.95496
22.8	8.5	3.89683
23.6	10.5	3.76398
24.2	8.0	3.66760
24.5	9.1	3.63014
25.2	3.0	3.53057
25.5	11.9	3.48459
26.0	4.9	3.42535
26.5	10.1	3.36294
26.8	8.5	3.32729
27.4	7.4	3.24977
28.2	3.6	3.16032
29.0	10.2	3.07299
29.8	2.6	2.99108
30.3	1.7	2.94967
30.8	2.8	2.90463
31.3	1.8	2.85529
31.6	2.2	2.83127
31.9	2.0	2.80658
32.2	1.3	2.77693

5

10

15

32.5	2.1	2.75134
32.8	2.8	2.72867
33.1	2.6	2.70617
33.4	4.0	2.68312
33.6	2.1	2.66202
33.9	1.3	2.64016
34.3	2.6	2.61178
34.9	1.9	2.57048
35.3	3.5	2.54278
35.9	1.6	2.50187
36.2	1.2	2.47774
36.6	2.0	2.45291
37.1	3.7	2.42008
37.5	1.6	2.39905
37.9	2.0	2.37147
38.5	2.5	2.33798

20

25

Ejemplo 16

Ácido Trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-
ciclohexancarboxílico•hidrato

Etapas 13 del Esquema 3: Se adiciona una solución de
NaOH 2 M (9.9 L) a Metil-trans-4-{[(5S)-5-{[3,5-
bis(trifluorometil)benzil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}-
7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-
il]metil}ciclohexancarboxilato (12.95 kg) a temperatura



ambiente y se agita la reacción por 10 minutos. Se agita la
reacción a 40°C hasta 45°C por 6 horas. Se monitorea la
reacción por HPLC. Se adiciona ácido acético (3.75 kg) a la
mezcla seguido por agua (1.2 volúmenes), se siembra con
5 BCCA•hidrato y se agita por 2 horas a 40°C hasta 45°C. Se
adiciona agua (2.8 volúmenes) a la mezcla de reacción y se
agita por 2 horas a 40°C hasta 45°C. La mezcla de reacción se
enfria a temperatura ambiente, se agita por 2 horas, y se
filtra. Los sólidos colectados, se lavan con etanol:H₂O (1:1;
10 2 x 2 volúmenes), y se secan sobre el filtro de presión
durante la noche. Esto resulta en 15.87 kg de material
sólido para uso en la etapa 2.

Se adiciona metanol al material sólido de la etapa
1 y se agita a 65°C hasta 70°C por 2 horas para conseguir una
15 solución clara. El filtro se limpia a través de un filtro de
presión de placa para un segundo reactor, se agita el
filtrado por 2 horas a 0°C hasta 5°C, se filtra, y se seca
sobre un filtro de presión durante la noche. Se agita el
sólido recristalizado en agua (10 volúmenes) a temperatura
20 ambiente por 2 horas, se filtra, y se seca sobre un filtro de
presión. Se seca en el horno bajo alto vacío a 40°C hasta
45°C a aproximadamente 2.7 hasta 3.1% de agua por análisis de
Karl Fisher análisis. Esto resulta en 11.80 kg de material.

Análisis Karl Fisher = 3.16%

25 La espectroscopía de masa por ES-API en modo

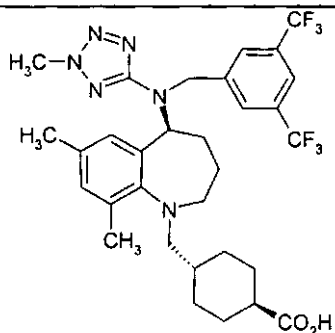
positivo = 639.30; en modo negativo 637.20.

Estabilidad Química

La Tabla 5 posterior lista la estabilidad química de ácido libre BCCA así como aquél de los Ejemplos seleccionados 31, 89, 153, y 175 descritos en WO 06/002342,renumerado posteriormente como compuestos 13, 14, 15, y 16, respectivamente. Los datos posteriores demuestran que el ácido libre BCCA proporciona propiedades ventajosas exhibiendo estabilidad incrementada en medios ácidos acuosos significativamente mayores que aquéllos exhibidos por los compuestos 13, 14, y 16. Esta estabilidad del ácido incrementada para el ácido libre BCCA no se enseña y no puede ser predicha considerando WO 06/002342.

Tabla 6

Estabilidad del Ácido

Cpd	Estructura	Nombre	0.1N HCl 40 °C†	
			8 hrs	24 hrs
Ej 1		Ácido libre BCCA	97.3	91.3

81

5

10

15

20

Cpd	Estructura	Nombre	0.1N HCl 40 °C†	
			8 hrs	24 hrs
13		Acido (4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético	14.5	0
14		Acido (S)-4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil}-benzoico	52	13.4
15		Acido (S)-(4-{5-[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético	100.4	99.1
16		Acido (S)-4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il}-ciclohexancarboxílico	37.8	13.4*

† Por ciento de remanente; cada compuesto fue corrido en experimento separad de acuerdo con el procedimiento inmediatamente posterior.
* Por ciento de remanente después de 16 hrs

25

Preparaciones de muestra: 1) Compuesto Principal:

0.9 mg/mL en ACN; 2) 100 µL de solución madre + 700 µL ACN + 1mL del medio (HCl 0.1N, 50mM PO₄, pH 8, y 0.3% H₂O₂); 3) se colocan viales en automuestra caliente (40 °C), se inyecta en intervalos de 4 horas por 16 a 24 horas.

5

Condiciones de Automuestra por Cromatografía

Columna: Alltech Alltima Phenyl, 3 µm, 4.6 x 150 mm
temperatura de columna: 50°C, volumen de inyección: 10 µl.
Detección: UV @ 226, 254 o 266 nm (dependiendo del compuesto)
10 Velocidad de flujo: 1.5 ml/min. Fase móvil: 0.1% TFA en 50% agua/50% ACN (puede necesitar ajustar el % ACN para mantener el tiempo de retención pico del compuesto ~ 5 min.)
concentración final de la muestra 0.05 mg/ml; contenido de ACN 44%.

15

Determinación de Farmacocinética de PO y IV de los Compuestos

Inhibidores CETP en Ratas Macho Sprague Dawley para

Comparación

Lo siguiente es para determinar los parámetros de
20 farmacocinética, incluyendo biodisponibilidad oral, después de un bolo intravenoso de 1 mg/kg único o una administración de dosis oral de 3 mg/kg del compuesto para ratas macho Sprague Dawley (n=4) en un diseño de estudio cruzado. El vehículo intravenoso es 20% de microemulsión solutol/80% de
25 agua desionizada. El vehículo oral es povidona USP 10%/SLS

42

0.5%/CS de agua desionizada. En el grupo de intravenosa, se colectan las muestras de sangre a 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 5, 8, 12, y 24 horas post-dosis. En el grupo oral, las muestras de sangre se colectan a 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 5, 8, 12, y 24 horas post-dosis. El plasma es obtenido por centrifugación, colocado sobre hielo, y congelado hasta que las muestras son enviadas en hielo seco a Bioanalytical Systems, Inc. (BASi; West Lafayette, IN) para análisis bioanalítico. Las concentraciones de BCCA se determinan por LC/MS/MS y se calculan los parámetros farmacocinéticos usando un programa de software validado (Watson, Versión 7.1). Otros vehículos se pueden usar para evaluar la biodisponibilidad de BCCA incluyendo: 1% p/v de carboximetil celulosa de sodio, 0.25% p/v polisorbato 80 (Tween 80) y 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US en agua purificada o; 1% p/v de carboximetil celulosa de sodio, 0.5 % p/v de laurato sulfato de sodio, y 0.05% 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US en agua purificada cada uno usa ya sea con o sin sonicación para facilitar la disolución de los compuestos.

Los datos posteriores en la Tabla 7 demuestran que el ácido libre BCCA proporciona ventajas que exhiben biodisponibilidad mayor que 4 veces de aquélla exhibida por el compuesto 15 (Ejemplo 153 en WO 06/002342). Esta biodisponibilidad incrementada no se enseña y no puede ser predicha considerando a WO 06/002342.

Table 7: Datos farmacocinéticos (PK)

Cpd No.	C _{máx} p.o. (ng/mL) ± sd	T _{máx} p.o. (hr) ± sd	F% (AUC Extrap.) ± sd †
Ácido libre BCCA	208 ± 41	3.5 ± 1.7	38 ± 4
15	85 ± 43	5.0 ± 0	8 ± 3

† 3 mg/kg PO (2 ml/kg volumen de dosis), 1 mg/kg IV (1 mL/kg volumen de dosis)

Ensayos

Los siguientes protocolos de ensayo y resultado(s) de éste demuestran la utilidad y eficacia del compuesto y/o métodos de la invención actual se proporcionan para el propósito de ilustración y no significa que sean limitativos en cualquier forma.

Ensayo Inhibidor de CETP *in vitro*: ENSAYO SPA

Un Ensayo de Proximidad de Escintilación (SPA) *in vitro* se ha usado para evaluar la capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la transferencia de ésteres de colesterol radioetiquetado entre HDL y LDL. Este ensayo monitorea la inhibición de la transferencia de ésteres de [³H]colesterol de HDL (Amersham) para LDL biotinilado (Amersham) por una fuente CETP. La fuente CETP para este ensayo se puede producir por células AV-12 que se han creado para expresar CETP humano. El éster de colesterol radioetiquetado se transfiere en un amortiguador de base

83

HEPES-NaCl, después de treinta minutos de incubación la reacción se detiene y el LDL biotinilado se une a las perlas de SPA revestidas con estreptavidina/escintilación (Amersham). La señal radioactiva se mide en un TopCounter de escintilación de 96 cavidades Packard con ajustes de ventana totalmente abiertos. Una disminución en la señal radioactiva del LDL relativo a un estándar indica la capacidad de los compuestos que inhiben la actividad de CETP.

Alternativamente, otras fuentes CETP se pueden usar para mediar la transferencia de éster de colesterol radioetiquetado en este ensayo. Por ejemplo, el CETP endógeno del plasma humano, CETP del ratón que expresa CETP humano, y CETP endógeno de hámsters se puede usar como la fuente CETP en este ensayo.

Los amortiguadores diferentes de amortiguadores basado en HEPES-NaCl se pueden usar en este ensayo, por ejemplo, se puede usar plasma humano, plasma de ratón o un amortiguador Tris que es superior en albúmina.

Se entenderá por aquellos expertos en el arte que otras fuentes de radioactividad se pueden usar para rastrear la actividad de CETP en este ensayo.

Adicionalmente, se puede usar LDL radioetiquetado en este ensayo.

La actividad de BCCA para inhibir la transferencia de ésteres de colesterol radioetiquetado entre HDL y LDL de

acuerdo con este ensayo se lista posteriormente en la Tabla 8.

Ensayo In vivo de actividad de CETP

5 Hámsters Sirian Golden, los cuales expresan CETP
endógeno, se pueden usar para evaluar la actividad de los
compuestos in vivo. Los compuestos de prueba se administran
oralmente dosis de 30 mpk en un aceite de maíz 79.5%, 20 %
ácido oleico, 0.5% vehículo Lubrafil a una cepa de ratones
10 transgénicos que expresan CETP humano (CETP femenino o
masculino y ratones heterocigotas Apo A1 Taconic, Germantown,
NI). A varios tiempos después de la dosificación, variando de
4h a 48h, se puede obtener sangre/plasma. La actividad de
CETP se puede determinar por un método similar a aquel
15 descrito anteriormente para el ensayo de actividad de CETP in
vitro, con la modificación que el plasma de los animales
tratados se usa como la fuente de CETP en el ensayo.

La actividad in vivo de BCCA de acuerdo con este
ensayo se lista posteriormente en la Tabla 8.

20

Ensayo In Vivo de Lípidos de Plasma

La actividad de los compuestos de esta invención in
vivo se puede evaluar comparando el nivel de elevación de
colesterol HDL con relación a un control por una cantidad
25 dada de un compuesto en una especie animal que contiene CETP.

8A

Los compuestos de prueba se administran como se describió anteriormente para el ensayo in vivo de actividad de CETP. A varios tiempos después de la dosificación, variando de 4h a 24h, se obtiene sangre. La sangre se deja coagular, y se
5 obtiene suero de la sangre coagulada por centrifugación. Los niveles de colesterol HDL en el suero se pueden determinar por procedimientos conocidos usando HDL-C más reactivos (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN) con un analizador de química clínica (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Los
10 lípidos de suero adicionales se pueden analizar por métodos enzimáticos. Los lípidos en las fracciones de VLDL, LDL y HDL se analizan por métodos enzimáticos después de la precipitación o cromatografía de exclusión por tamaño. Un ejemplo de la elevación de los niveles de colesterol HDL a 8
15 hr después de la administración de BCCA amorfo se resume posteriormente en la Tabla 8.

Tabla 8

20

Cpd No.	hCETP CEBODIP Plasma CEC (RWS)	% Inhib CETP 8 hr†	% incremento de colesterol HDL a 8 hr†
BCCA	26	98.6	129.7.

†79.5% aceite de maíz, 20 % ácido oleico, 0.5% Lubrafil, dosis de 30 mpk, CETP masculino o femenino y ratones heterozigotas Apo A1 (Taconic).

Método de Tratamiento

25

Como se usa en la presente, el término "cantidad

efectiva" significa una cantidad de compuesto de la presente invención, es decir, BCCA amorfo, BCCA•solvato, sal de BCCA•solvato y/o BCCA•hidrato en forma cristalina o una combinación de los mismos, caracterizado porque es capaz de
5 aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas atribuidas a enfermedades cardiovasculares. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a: enfermedad coronaria del corazón, apoplejías, arteroesclerosis, lipoproteína de baja y alta densidad (HDL),
10 hipercolesterolemia, y enfermedad vascular periférica.

Una dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con esta invención se puede determinar por las circunstancias particulares que rodean el caso incluyendo, por ejemplo, pero no limitado a: el compuesto administrado,
15 la ruta de administración, el estado de ser del paciente, y la afección patológica que se trata como se determina por el médico que atiende. Una dosis diaria típica contendrá de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg/día de un compuesto de la presente invención. Las dosis diarias
20 preferidas generalmente serán desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 600 mg/día, aún más preferible desde aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg/día.

Los compuestos de esta invención se deben administrar por una variedad de rutas. Preferiblemente, los
25 compuestos de la invención se pueden administrar por una

variedad de rutas. Preferiblemente, los compuestos de la invención se formulan en tabletas, cápsulas rellenas de sólido o gel, polvos, soluciones o suspensiones.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por procedimientos conocidos en el arte usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponible. El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente se refiere a uno o más portadores, diluyentes, excipientes y sales que son compatibles con otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el receptor de los mismos. Las composiciones farmacéuticas y procesos para su preparación son conocidos en el arte y los ejemplos se pueden encontrar en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy" (A. Gennaro, et al. eds. 19th ed. Mack Publishing Co). Los ejemplos no limitantes de portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: almidón, azúcares, manitol, y derivados de sílice; agentes aglutinantes tal como carboximetil celulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina, y polivinil-pirrolidona; agentes humectantes tal como glicerol; agentes de desintegración tal como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución tal como parafina; aceleradores de resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes de superficie activa tales como alcohol

cetílico, monoestearato de glicerol; portadores adsorptivos tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio, y estearato de magnesio, y polietilenglicoles sólidos. En una forma, la formulación farmacéutica incluye
5 manitol, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio, y pueden incluir la sustancia farmacológica, BCCA, ácido libre BCCA, hidrato de BCCA o hidrato de BCCA en forma cristalina en un intervalo de entre
10 aproximadamente 2 y aproximadamente 21% p/p.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto proporcionado por esta invención. Los ejemplos de sales farmacéuticas se pueden encontrar en S. M. Berge, et
15 al., "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977) y "A Hybook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use", Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvtica Chimica Acta, 2002, las cuales se incorporan en la presente.

SK

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o composición, caracterizado porque es ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

2. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato.

3. Una composición de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, la cual es ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) la cual comprende picos a:

a) 7.5, 9.2, 10.7, y 15.5 +/-0.2 en 2 θ ; o

b) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 15.0, 15.5, y 19.5 +/-0.2 en 2 θ ; o

c) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 11.3, 15.0, 15.5,

17.7, 19.5, y 25.1 $\pm$ 0.2 en 2θ .

4. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, la cual es ácido *trans*-4-
 5 [[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-
 tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-
 benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma
 cristalina, caracterizada por un espectro de NMR en estado
 sólido el cual comprende picos referenciados a adamantano (δ
 = 29.5 ppm) a:

10 a) 175.6, 168.0, 61.1, 21.2, y 18.3 $\pm$ 0.2
 ppm; o

b) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 61.1, 45.0,
 21.2, y 18.3 $\pm$ 0.2 ppm; o

c) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 139.9, 136.3,
 15 61.1, 53.0, 49.8, 45.0, 21.2, y 18.2 $\pm$ 0.2 ppm.

5. Una composición, caracterizada porque comprende
 ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
 (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-
 dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico
 20 sustancialmente puro, hidrato, o hidrato en forma cristalina,
 de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 a 4.

6. Una composición de conformidad con la
 reivindicación 5, caracterizada porque comprende ácido *trans*-
 4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-
 25 2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-

8A

benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico sustancialmente puro•hidrato en forma cristalina.

7. Una composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende más de 5 aproximadamente 80% de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina.

8. Una composición, caracterizada porque comprende:
10 ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y
15 un solvato seleccionado de: agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido fórmico, o ácido acético.

9. Una composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-
20 tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y el solvato está en una relación molar de entre aproximadamente 1:0.3 a aproximadamente 1:1 +/- 0.2 (ácido o sal:solvato).

25 10. Una composición de conformidad con la

reivindicación 8, la cual es ácido *trans*-4-[[*(5S)*-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•sal de hemi-*terc*-butil amina•solvato de hemi etanol en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) la cual comprende picos a:

a) 5.5, 9.0, 14.3, 22.0, y 22.5 ± 0.2 en 2θ ;

10 o

b) 5.5, 9.0, 14.3, 17.5, 18.2, 19.4, 20.6, 22.0, y 22.5 ± 0.2 en 2θ ; o

c) 5.5, 9.0, 13.2, 13.6, 14.3, 15.2, 17.5, 18.2, 19.4, 19.8, 20.6, 22.0, y 22.5 ± 0.2 en 2θ .

15 11. Una composición de conformidad con la reivindicación 8, la cual es ácido *trans*-4-[[*(5S)*-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico• solvato de ácido fórmico en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) la cual comprende picos a:

a) 15.4, 16.9, 18.2, y 18.6 ± 0.2 en 2θ ; o

b) 15.4, 15.7, 16.9, 18.2, 18.6, 19.5, 22.8,

25 25.7, y 25.5 ± 0.2 en 2θ ; o

88

c) 13.0, 13.9, 15.4, 15.7, 16.9, 16.4, 18.2, 18.6, 19.5, 20.8, 22.8, 25.7, y 25.5 ± 0.2 en 2θ .

12. Una composición de conformidad con la reivindicación 8, la cual es ácido *trans*-4-[[*(5S)*-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•solvato de ácido acético en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) la cual comprende picos a:

a) 12.9, 15.1, 18.4, 19.4, y 20.8 ± 0.2 en 2θ ; o

b) 12.9, 13.8, 15.1, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, y 20.8 ± 0.2 en 2θ ; o

15 c) 11.0, 12.9, 13.8, 15.1, 15.6, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, 20.8, y 21.7 ± 0.2 en 2θ .

13. Una composición de conformidad con la reivindicación 8, la cual es ácido *trans*-4-[[*(5S)*-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•sal de *terc*-butil amina•solvato de isopropanol en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo en rayos X obtenida de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) la cual comprende picos a:

a) 5.6, 11.3, 12.6, y 17.9, ± 0.2 en 2θ ; o

b) 5.6, 8.0, 11.3, 12.6, 17.9, 20.4, y 24.1, ± 0.2 en 2θ .

14. Un compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizado porque el catión para la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de un sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc, o terc-butil amonio.

15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto o composición de conformidad
10 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y al menos uno de un farmacéuticamente aceptable: portador, excipiente o diluyente.

16. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque comprende ácido
15 *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato.

17. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 15 y 16, caracterizada porque comprende
20 ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina.

18. Un método para tratar enfermedad cardiovascular
25 en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque

81

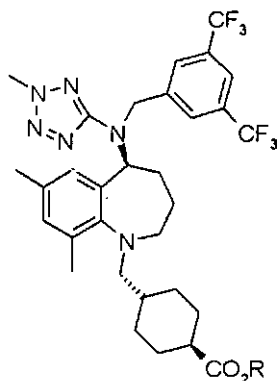
el método comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17.

19. Un compuesto o composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado para uso como un medicamento.

20. Un compuesto o composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado para uso en terapia.

21. Un compuesto o composición de conformidad con cualquiera de las reivindicación 1 a 17, caracterizado para uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular.

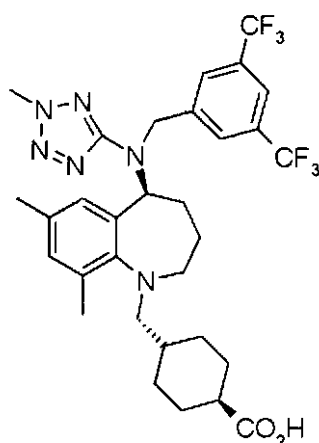
22. Un método para preparar ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el método comprende des-esterificar un compuesto de fórmula II:



II;

en donde R se selecciona de alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₄-cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, o alquilfenilo de C₁₋₅ para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
5 aceptable

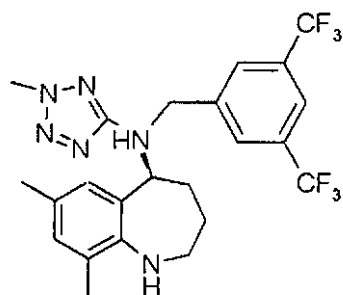
10



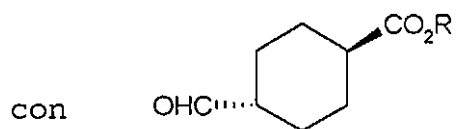
I.

23. Un método de conformidad con la reivindicación
15 22, caracterizado porque adicionalmente comprende: condensar un compuesto de fórmula III

20



III

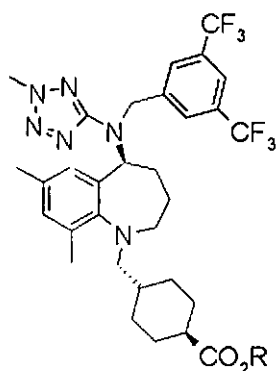


para proporcionar el compuesto de
25 fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

24. Un compuesto que tiene una estructura ilustrada posteriormente:

5

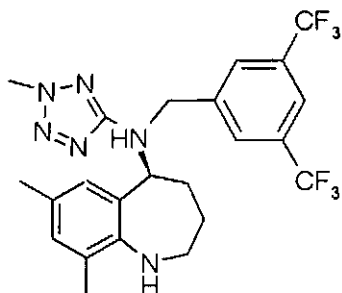


II

10 caracterizado porque R se selecciona a partir de: alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₄-cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, o alquilfenilo de C₁₋₅.

25. Un compuesto, caracterizado porque tiene una estructura ilustrada posteriormente:

15

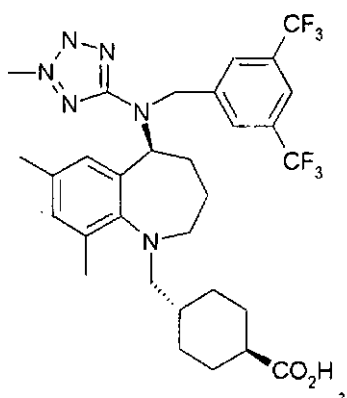


III.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen compuestos de fórmula

5



titulados, ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-
 10 bis(trifluorometil)fenil]metil] (2-metil-2H-tetrazol-5-
 il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-
 il]metil]-ciclohexancarboxílico, como un ácido libre o una
 sal del mismo farmacéuticamente aceptable, hidrato, e hidrato
 en forma cristalina; formulaciones farmacéuticas; y métodos
 15 de uso.

PATENT COOPERATION TREATY

91

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

30 Apr 2011

X17506

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2010/040125

International filing date (day/month/year)
28.06.2010

Priority date (day/month/year)
30.06.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/12 A61K31/55 A61P9/10

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gavriliu, Daniela

Telephone No. +49 89 2399-8274



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/040125

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	<u>25</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

92

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/040125

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following document:

D1 WO 2006/002342 A1 (LILLY CO ELI [US]; CHEN XINCHAO [US]; CIOFFI CHRISTOPHER LAWRENCE [US]) 5 January 2006 (2006-01-05) cited in the application

2 Claim 18 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

The present compounds claimed by the current claims 1, 24 and 25 are novel over D1 compounds on account of the specific substituents on the benzazepine and phenyl moieties. Consequently, the subject-matter claimed by the current applications (the compounds of formulae (I)-(III) and the corresponding pharmacological compositions and uses) seems to fulfil the requirements of Article 33(1) and (2) PCT).

4 Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

The present application discloses a specific derivative (I)(see claim) and its esters as being useful to treat cardiovascular diseases. D1, which is regarded as being the closest prior art document, discloses compounds with the same use as the present one. The present compounds are considered to be a novel selection over D1 compounds on account of the specific substituents on the

93

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/040125

benzazepine and phenyl rings. In table 6 (page 43) of the present application there are provided stability data for the present compound (I) vis-à-vis the closest D1 examples. On account of these data, an inventive step seems that could be acknowledged for compounds of formula (I) or (II) and their uses.

However, the compound of formula (III) are only intermediates to prepare compound (I) and it does not contain all the moieties of compounds (I) on which which a better stability is connected. Compound (III) is useful to prepare derivatives of formulae (I) or (II) and it is obvious in view of the teaching of D1, wherein the intermediates as e.g example 4, step 2 or example 35, step 1 are similar as structure to the present one (III) and have the same uses as the present (III). Consequently, the subject-matter claimed by the current claim 25 does not fulfil the requirements of Article 33(1) and (3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 Claim 1 claims a specific compound as well as a composition containing it and therefore does not fulfil the requirements of Article 6 PCT (2 different type of category in the same claim).
- 2 Claims 5, 6 and 7 are not clear (Article 6 PCT) since they claim a "substantially pure" compound and a composition having about 80% of this compound in a crystalline form.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X17506	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/040125	International filing date (day/month/year) 28/06/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/06/2009
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/040125

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 A61K31/55 A61P9/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/002342 A1 (LILLY CO ELI [US]; CHEN XINCHAO [US]; CIOFFI CHRISTOPHER LAWRENCE [US]) 5 January 2006 (2006-01-05) cited in the application	25
A	page 39 - page 44; claims; examples 31,89, 153, 175, 197, 198	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2010

Date of mailing of the international search report

06/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/040125

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006002342 A1	05-01-2006	AU 2005258241 A1	05-01-2006
		AU 2005267436 A1	02-02-2006
		BR PI0512516 A	11-03-2008
		BR PI0512523 A	11-03-2008
		CA 2570673 A1	05-01-2006
		CA 2570688 A1	02-02-2006
		EA 200700119 A1	26-10-2007
		EA 200700120 A1	29-06-2007
		EC SP067095 A	26-01-2007
		EC SP067098 A	26-01-2007
		EP 1761522 A1	14-03-2007
		EP 1761521 A1	14-03-2007
		JP 2008504266 T	14-02-2008
		JP 2008504277 T	14-02-2008
		KR 20070041452 A	18-04-2007
		US 2008269284 A1	30-10-2008
		WO 2006012093 A1	02-02-2006



No. 11-177215-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:34:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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