



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

05-130261

TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ESPIROBENZODIAZEPINA

SUSTITUIDA NO PEPTIDICA.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

**C07D233/32, C07C233/27, A61P9/00,
A61K31/55**

SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

REPRESENTADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

BOGOTÁ, D. C.,

Dic-27-2005

01-03-06(14)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

17-01-06.

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.
Lugar de Constitución : Belgica
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/019951 Fecha 16 de junio de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/000819 A1 Fecha 06 de enero de 2005

6 **TÍTULO (54)** PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
ESPIRÓBENZÓAZEPINA SUSTITUIDA NO PEPTIDICA.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 223/32, C07C 233/87, A61P 9/00, A61K 3/35

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

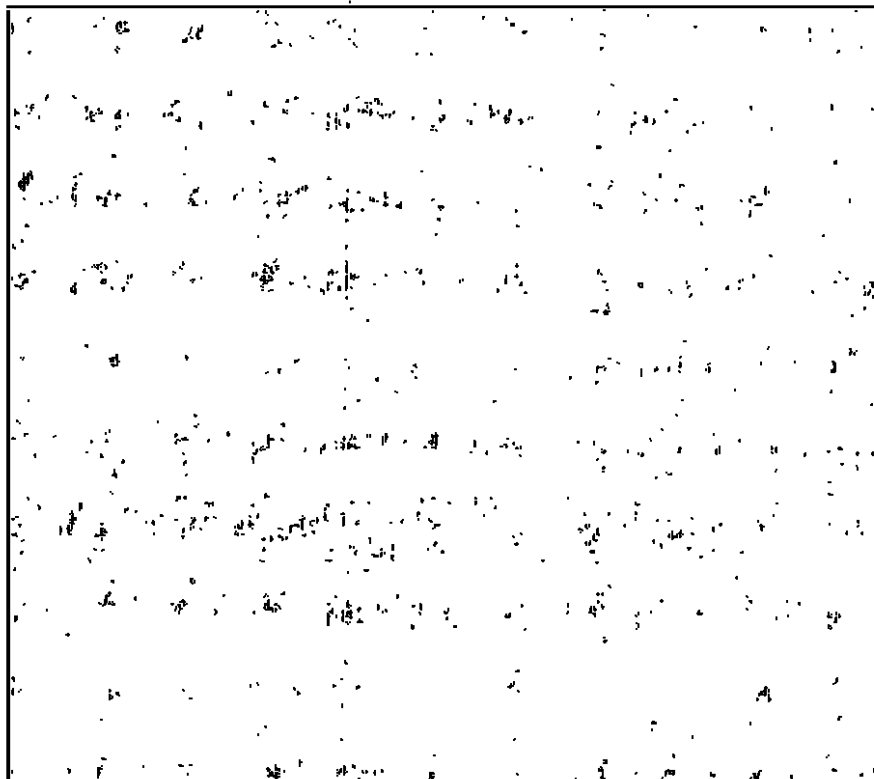
(32) Fecha
17 de junio de 2003

(31) Número de Solicitud
60/479.515

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 96.197 **Fecha** 19 de diciembre de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2916/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,197
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05130261 00000000

Folios: 158

Fecha (AMD): 2005-12-27 14:20:33

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43138723	19/12/2005	7,825,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **DENG, Xiaohu** /
(8219 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 2.) **KENNEY, Birdella** /
(202 Signal Hill Court, North Wales, Pennsylvania 19454, Estados Unidos de América);
- 3.) **LIANG, Jimmy, T.** /
(13729 Tradition Street, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América);
- 4.) **MANI, Neelakandha** /
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 5.) **VILLANI, Frank, J.** /
(2 Pinewood Lane, Perkasié, Pennsylvania 18944, Estados Unidos de América);
- 6.) **ZHANG-PLASKET, Fan** /
(1726 North Hills Ave., Willow Grove, Pennsylvania 19090, Estados Unidos de América);
- 7.) **ZHONG, Hua** /
(1625 Holly Hill Lane, Maple Glen, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada **"PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE DERIVADOS DE
ESPIROBENZOAZEPINA SUSTITUIDA NO
PEPTIDICA"**.

Clase: C07D 223/32


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Fotos 546 extraets

CK

7
6**RESUMEN DE LA INVENCION**

Compuestos novedosos de espirobenzoazepina, procedimientos
novedosos para la preparación de derivados de espirobenzoazepina
5 sustituidos que no son de péptido y procedimientos novedosos para la
preparación de intermediarios en la preparación de dichos derivados;
intermediarios novedoso en la preparación de derivados de
espirobenzoazepina sustituidos que no son de péptidos.

10

15

20

MC*JQ*PM*PMO/todas

P05/2107F

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
ESPIROBENZOAZEPINA SUSTITUIDA NO PEPTIDICA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a un novedoso procedimiento para preparación de derivados de espirobenzoazepina sustituida no peptídica y a novedosos procedimientos para la preparación de intermediarios en la preparación de dichos derivados. La presente invención se refiere además a

10 novedosos intermediarios en la preparación de derivados de espirobenzoazepina sustituida: no peptídica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La presente invención se refiere a un novedoso procedimiento para la preparación de derivados de espirobenzoazepina sustituida no peptídica útiles para tratar y/o prevenir condiciones que implican resistencia vascular incrementada e insuficiencia cardíaca. Particularmente, los derivados de espirobenzoazepina sustituida no peptídica son útiles en el tratamiento y/o

20 prevención de trastornos tales como agresión, trastornos obsesivos-compulsivos, hipertensión, dismenorrea, deficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, deficiencia renal, edema, isquemia,

9/2

apoplejía, trombosis, retención de agua, síndrome nefrítico y lesiones al sistema nervioso central.

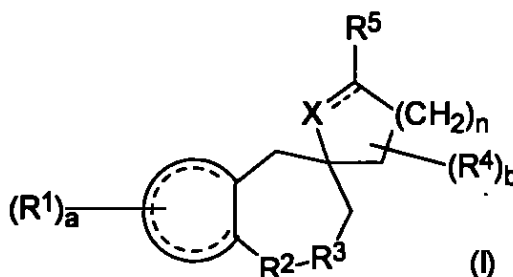
Chen et al., en la publicación PCT WO 02/02531 describen un procedimiento para la preparación de espirobenzoazepinas sustituidas no peptídicas. Sin embargo, este procedimiento requiere el uso de un reactivo explosivo, temperatura criogénica y purificaciones cromatográficas, y por lo tanto, no es aconsejable para la preparación comercial de dichos compuestos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

15



en donde

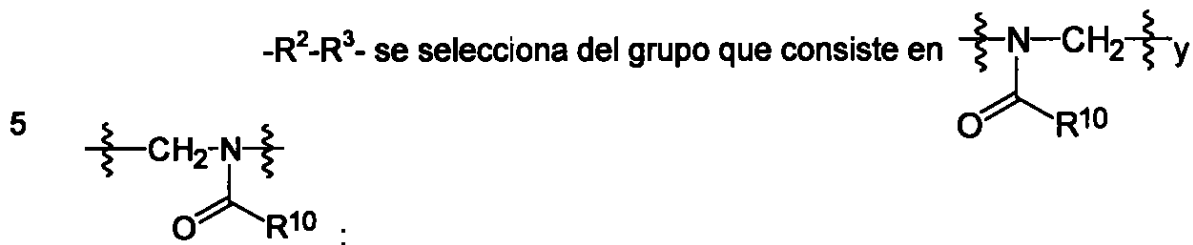
20



se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo; siempre que el grupo heteroarilo no contenga un átomo de nitrógeno;

a es un entero de 1 a 3;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido, alquiltio, ariltio, alquil-sulfóxido, aril-sulfóxido, alquil-sulfona y aril-sulfona;



R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y $-(B)_{0-1}-G-(E)_{0-1}-(W)_{1-3}$;

en donde B se selecciona de $(CH_2)_{1-3}$, NH u O;

G se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

E se selecciona de $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-(CH_2)_{0-3}-N(R^{11})C(O)-$ o $-(CH_2)_{0-3}-C(O)NR^{11}-$; en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

cada W se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, amino sustituido, alquiltiofenilo, alquil-sulfóxidofenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

20 X se selecciona del grupo que consiste en CH, CH_2 , CHOH y C(O);

==== representa un enlace doble o sencillo;

con la condición de que cuando R^1 sea yodo, bromo alquiltio, ariltio, alquil-sulfona o aril-sulfona, entonces $\equiv$ es un enlace doble;

n es un entero de 1 a 3;

b es un entero de 1 a 2;

5 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, aldehído, carboxilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, $-(CH_2)_kNZ^1Z^2$ y $-C(O)NZ^1Z^2$;

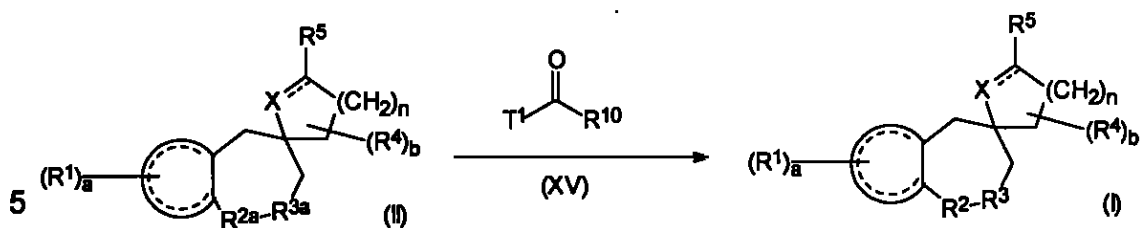
10 en donde k es un entero de 1 a 4;

Z^1 y Z^2 se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido;

alternativamente Z^1 y Z^2 se toman junto con el átomo de N al
15 cual están unidos para formar un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

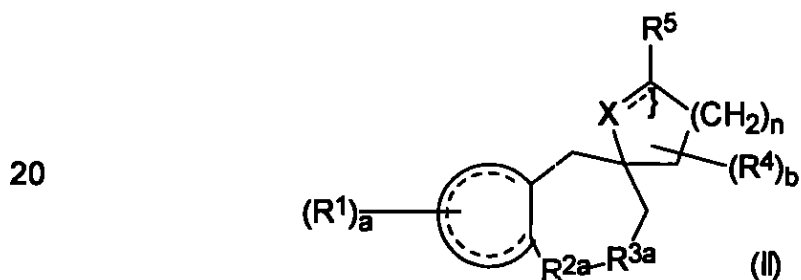
o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en donde
 10 $-\text{R}^{2\text{a}}-\text{R}^{3\text{a}}-$ se selecciona del grupo que consiste en $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ con
 un compuesto de fórmula (XV), en donde T^1 es Cl, Br o F; en presencia de
 una base capaz de neutralizar HT^1 ; en un solvente orgánico no alcohólico o
 una mezcla de un solvente orgánico no alcohólico y agua, para producir el
 compuesto correspondiente de fórmula (I).

15 La presente invención se refiere además a un procedimiento
 para la preparación de un compuesto de fórmula (II)



en donde



se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

con la condición de que el arilo no contenga un átomo de nitrógeno;

a es un entero de 1 a 3;

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido, alquiltio, ariltio, alquil-sulfóxido, aril-sulfóxido, alquil-sulfona y aril-sulfona;

$-R^{2a}-R^{3a}-$ se selecciona del grupo que consiste en $-NH-CH_2-$ y $-CH_2-NH-$;

- 10 X se selecciona del grupo que consiste en CH, CH_2 , CHOH y C(O);

==== representa un enlace doble o sencillo;

con la condición de que cuando R^1 sea yodo, bromo alquiltio, ariltio, alquil-sulfona o aril-sulfona, entonces ==== es un enlace doble;

- 15 n es un entero de 1 a 3;

b es un entero de 1 a 2;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido;

- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, aldehído, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, $-(CH_2)_kNZ^1Z^2$ y $-C(O)NZ^1Z^2$;
- 20

en donde k es un entero de 1 a 4;

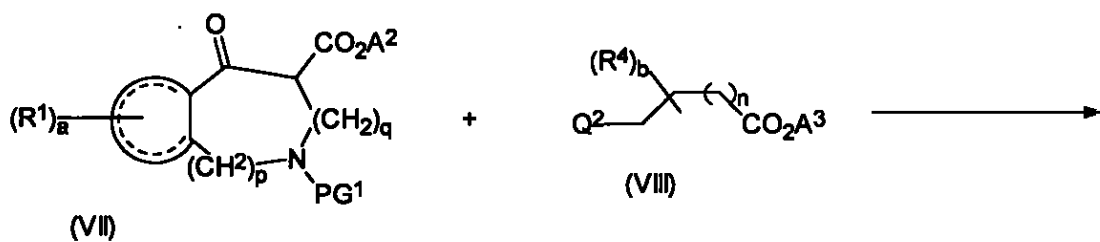
Z^1 y Z^2 se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido;

alternativamente Z^1 y Z^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

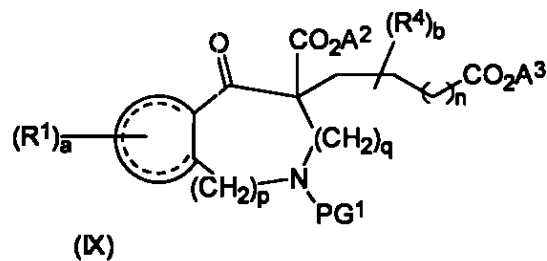
o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

que comprende

10



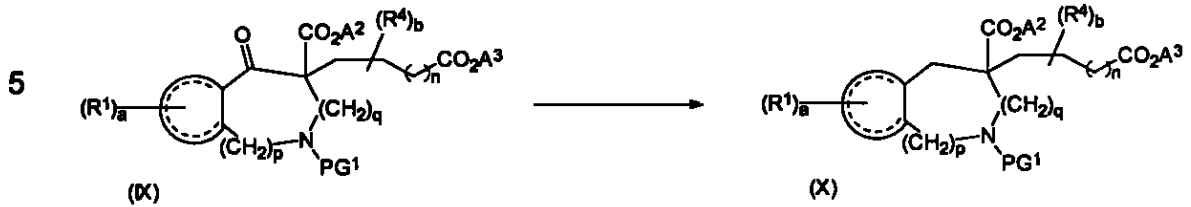
15



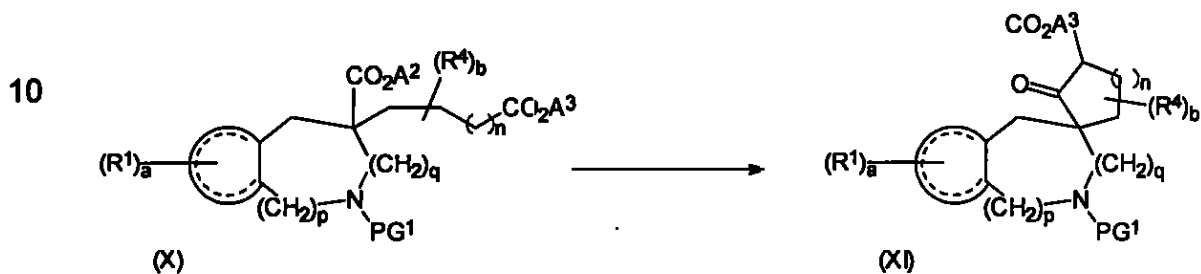
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII), en donde p es un entero de 0 a 1, q es un entero de 1 a 2, con la condición de que cuando p sea 0, entonces q es 2 y cuando p sea 1 entonces q es 1, PG^1 es un grupo protector de nitrógeno y A^2 es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula (VIII) en donde Q^2 es un grupo saliente y A^3 es alquilo inferior; en presencia de

20

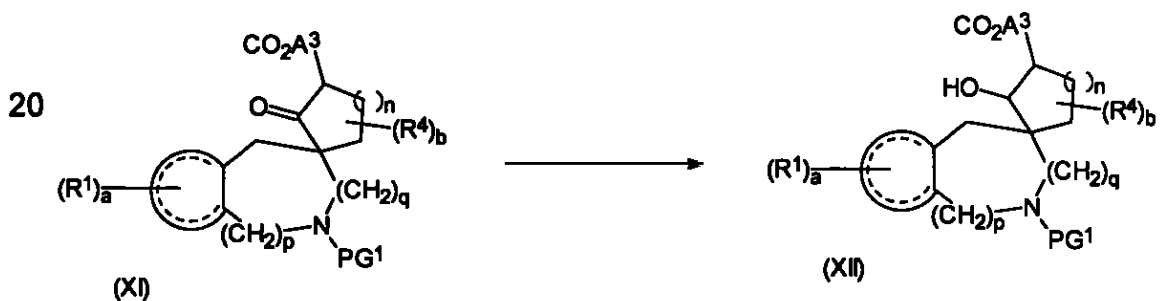
una base capaz de desprotonar un protón alfa a la cetona en el compuesto de fórmula (VII); en un solvente aprótico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX);



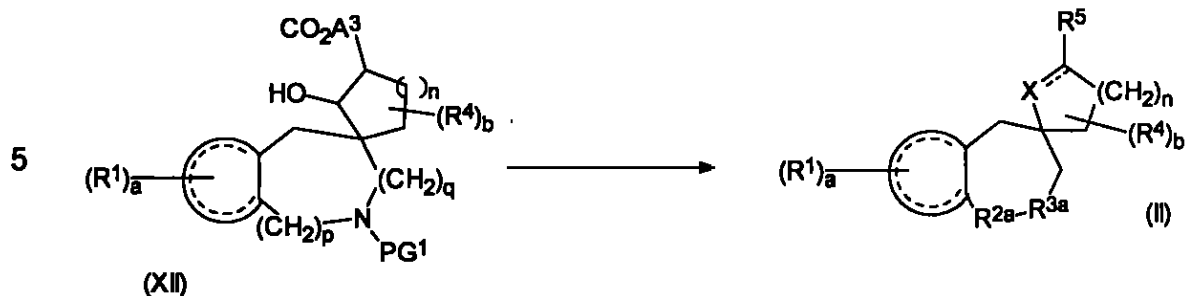
reducir el compuesto de fórmula (IX) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) en presencia de una base capaz de desprotonar un protón alfa al sustituyente CO_2A^3 ; en un solvente orgánico que no evita la desprotonación de un protón alfa al sustituyente CO_2A^3 , para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI);



reducir el compuesto de fórmula (XI) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

10

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (XVa)



en donde

T³ se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br y F;

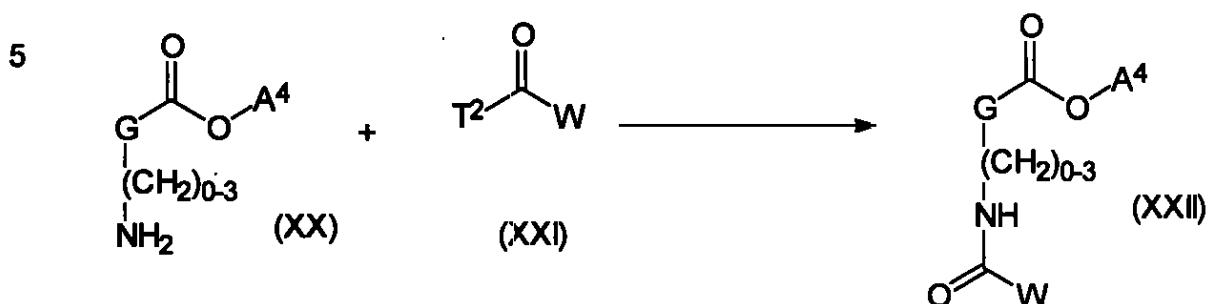
G se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

20

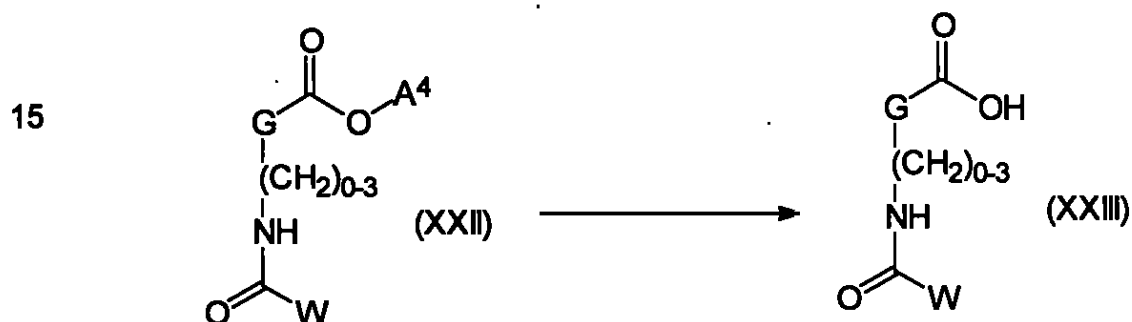
1A
P

W se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, amino sustituido, alquiltiofenilo, alquil-sulfóxidofenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

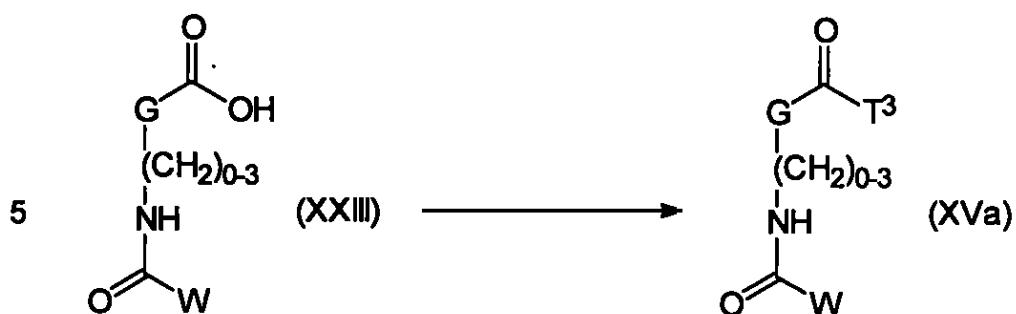
que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX), en donde A^4 es alquilo inferior con un compuesto de fórmula (XXI) en donde T^2 es Cl, Br o F; en presencia de una base capaz de neutralizar HT^2 , en un solvente orgánico no alcohólico o en una mezcla de solvente orgánico no alcohólico y agua, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXII);



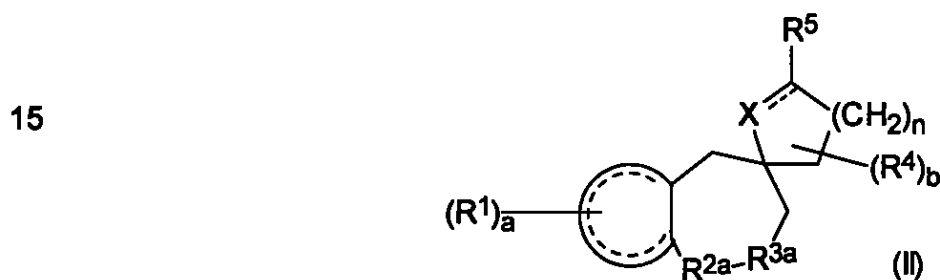
hidrolizar el compuesto de fórmula (XXII), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII);

1/8
10

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un reactivo capaz de convertir el sustituyente $-\text{CO}_2\text{H}$ en el sustituyente $-\text{C}(\text{O})\text{T}^3$ correspondiente; en un solvente orgánico inerte, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVa).

10

La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (II)



en donde

20



se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo; con la condición de que el heteroarilo no contenga un átomo de nitrógeno;

a es un entero de 1 a 3;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido, alquiltio, ariltio, alquil-sulfóxido, aril-sulfóxido, alquil-sulfona y aril-sulfona;

$-R^{2a}-R^{3a}-$ se selecciona del grupo que consiste en $-NH-CH_2-$ y
5 $-CH_2-NH-$;

X se selecciona del grupo que consiste en CH, CH_2 , CHOH, y C(O);

$\equiv$ representa un enlace sencillo o doble,
con la condición de que cuando R^1 sea yodo, bromo, alquiltio,
10 ariltio, alquil-sulfona o aril-sulfona, entonces $\equiv$ es un enlace doble;

n es un entero de 1 a 3;

b es un entero de 1 a 2;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido;

15 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, aldehído, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, $-(CH_2)_kNZ^1Z^2$ y $-C(O)NZ^1Z^2$;

en donde k es un entero de 1 a 4;

Z^1 y Z^2 se seleccionan de manera independiente de hidrógeno,
20 alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido;

alternativamente Z¹ y Z² se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato de
5 los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

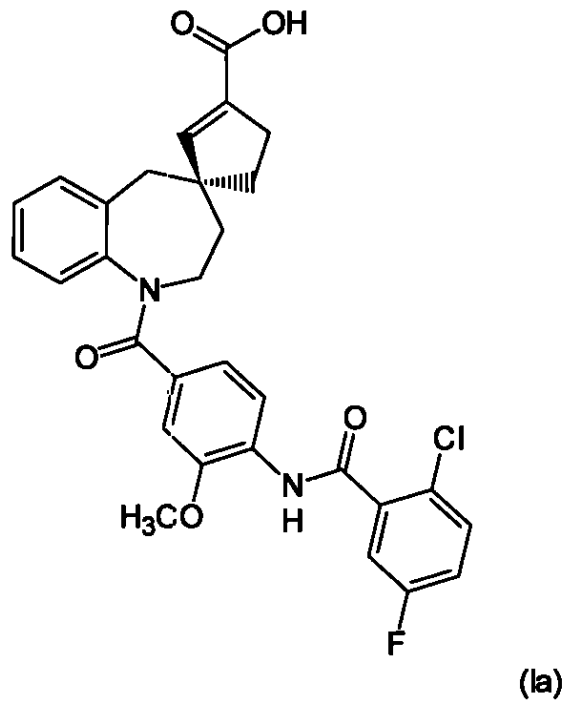
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico que comprende hacer reaccionar una mezcla racémica de ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-
10 [2]ciclopenten]-3'-carboxílico con ácido (-)- canforsulfónico.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de (4S)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico que comprende hacer reaccionar una mezcla racémica de ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-
15 [2]ciclopenten]-3'-carboxílico con ácido (+)-canforsulfónico.

La presente invención se refiere además a novedosas sales de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico, un compuesto de fórmula (Ia)

5

10



15

En particular, la presente invención se refiere a sales de dietilamina, piperazina y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico.

La presente invención se refiere además a novedosos procedimientos para la preparación de las novedosas sales cristalinas de los compuestos de fórmula (Ia).

La presente invención se refiere además a un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos.

Para ilustrar la invención, se hace mención de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí

descritos. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada al mezclar un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención se ilustra con un procedimiento para elaborar una composición

5 farmacéutica que comprende mezclar un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos y un portador farmacéuticamente aceptable.

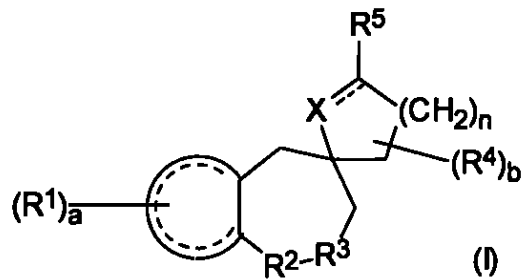
Otro ejemplo de la invención es el uso de un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos en

10 la preparación de un medicamento para tratar al menos uno de: (a) agresión, (b) trastornos obsesivos-compulsivos, (c) hipertensión, (d) dismenorrea, (e) deficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, (f) vasoespasma coronario, (g) isquemia cardíaca, (h) cirrosis hepática, (i) vasoespasma renal, (j) deficiencia renal, (k) edema, (l) isquemia, (m) apoplejía, (n) trombosis, (o)

15 retención de agua, (p) síndrome nefrítico y (q) lesiones al sistema nervioso central, en un sujeto que necesita del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



5

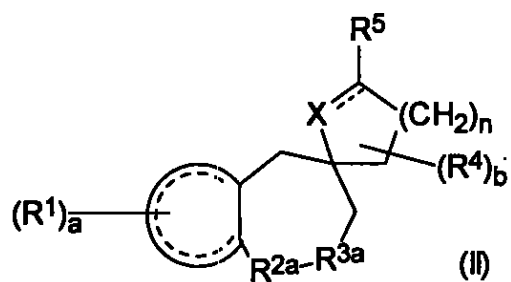
en donde , a, R¹, -R²-R³- X, , R⁵, n, b y R⁴ son como se definen en la presente. Los compuestos de fórmula (I) interrumpen la unión de la hormona peptídica vasopresina a sus receptores y por lo tanto son útiles para tratar condiciones que implican resistencia vascular incrementada e insuficiencia cardíaca. En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos tales como agresión, trastornos obsesivos-compulsivos, hipertensión, dismenorrea, deficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, deficiencia renal, edema, isquemia, apoplejía, trombosis, retención de agua, síndrome nefrítico y lesiones al sistema nervioso central.

10

15

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II)

20

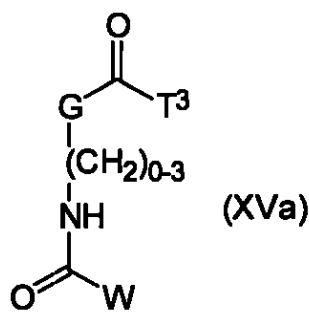


5

en donde , a, R¹, -R²-R³- X, , R⁵, n, b y R⁴ son como se definen en la presente. Los compuestos de fórmula (II) son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I).

10 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (XVa)

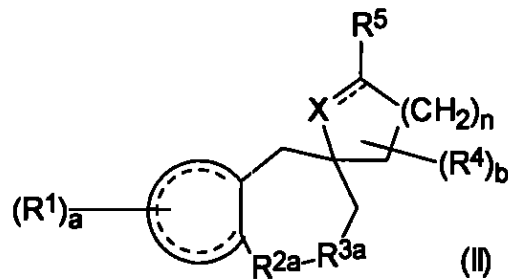
15



en donde T³, G y W son como se definen en la presente. Los compuestos de fórmula (XVa) son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I).

20

La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (II)



5

en donde , a, R¹, -R^{2a}- R^{3a}-, X,  R⁵, n, b, y R⁴ son

como se definen en la presente. Los compuestos de fórmula (II) son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I).

10 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación del ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico que comprende hacer reaccionar una mezcla racémica del ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico con ácido (-)-canforsulfónico. En una modalidad

15 de la presente invención, el ácido (-)-canforsulfónico está presente en una cantidad mayor o igual aproximadamente un equivalente, de preferencia aproximadamente un equivalente.

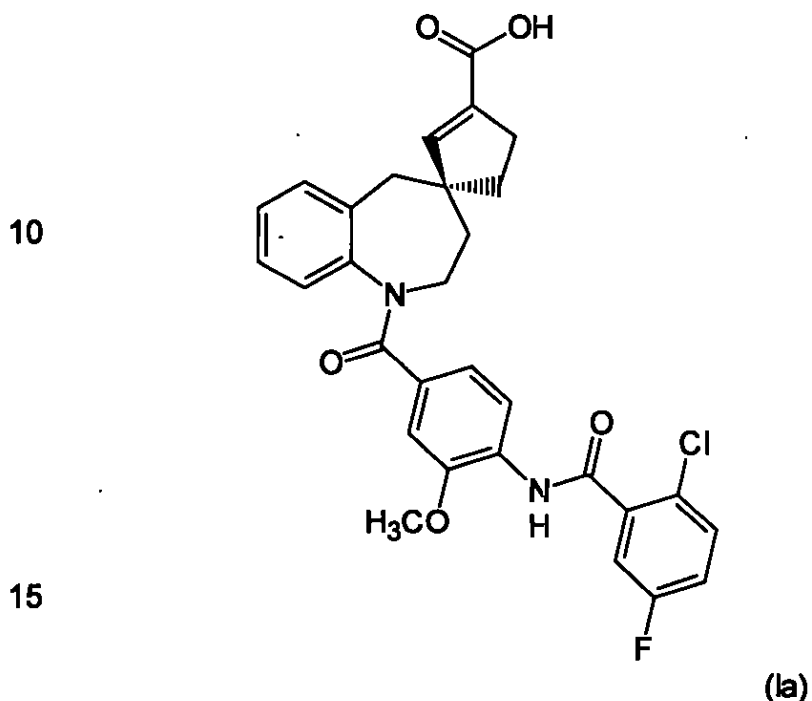
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación del ácido (4S)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-

20 4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico que comprende hacer reaccionar una mezcla racémica del ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico con ácido (-)-canforsulfónico. En una modalidad de la presente invención, el ácido (-)-canforsulfónico está presente en una

76
24

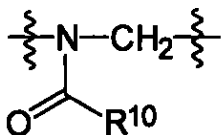
cantidad mayor o igual a aproximadamente un equivalente, de preferencia aproximadamente un equivalente.

La presente invención se refiere además a sales novedosas del ácido (4*R*)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahydro-spiro[4*H*-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico, el compuesto de fórmula (Ia).



En particular, la presente invención se refiere a sales de dietilamina, piperazina y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina del ácido (4*R*)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahydro-spiro[4*H*-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico. De preferencia, las sales de dietilamina, piperazina y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina del compuesto de fórmula (Ia) son cristalinas.

La presente invención se refiere además a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos.

Una modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde  es
 5 fenilo, X es $-\text{CH}_2-$, R^5 es $-\text{CO}_2\text{H}$, n es 1, b es 0, $-\text{R}^2-\text{R}^3-$ es 
 y R^{10} es $-(3\text{-metoxi-fenil})-4\text{-(NH-C(O))-(2-cloro-5-fluoro-fenil))}$.

Otra modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) en donde 
 10 es fenilo, X es $-\text{CH}_2-$, R^5 es $-\text{CO}_2\text{H}$, n es 1, b es 0, y $-\text{R}^{2a}-\text{R}^{3a}-$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

Incluso otra modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XVa) en donde T^3 es Cl, G es 1-(3-metoxi-fenilo) y W es 1-(2-cloro-5-fluoro-fenilo).

15 Otra modalidad de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) en donde  es fenilo, X es $-\text{CH}_2-$, R^5 es $-\text{CO}_2\text{H}$, n es 1, b es 0, y $-\text{R}^{2a}-\text{R}^{3a}-$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

Incluso otra modalidad de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) seleccionado del grupo que consiste en una mezcla
 20 racémica del ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'[2]ciclopenten]-3'-carboxílico, ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico; ácido (4S)-1,2,3,5-tetrahidro-

7/3
28

spiro[4H-1-benzazepin-4-1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención es cloruro de 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoilo.

5 El término "halógeno" debe incluir yodo, bromo, cloro y flúor.

A menos que se indique lo contrario, "alquilo" y "alcoxi" como se utilizan en la presente, ya sea utilizados solos o como parte de un grupo sustituyente, incluyen cadenas rectas y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono, así como grupos cicloalquilo que contienen 3 a 8 carbonos en el
10 anillo y de preferencia 5 a 7 carbonos en el anillo, o cualquier número dentro estas escalas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. A menos que se indique lo contrario, "inferior" cuando se utiliza
15 con alquilo, deberá significar una cadena de carbono de 1 a 4 átomos de carbono. Los radicales alcoxi son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica previamente descritos.

Un alquilo como se utiliza en la presente puede estar sustituido, por ejemplo, con amino, amino sustituido, halógeno, hidroxilo, heterociclilo,
20 heterociclilo sustituido, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y/o arilo tal como fenilo o bencilo.

"Heterociclilo" o "heterociclo" es un sistema de anillo sencillo o fusionado saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 elementos que

comprende átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. Como se utiliza en la presente, "heterociclilo" o "heterociclo" también se refiere a un sistema de anillo sencillo o fusionado insaturado de 3, 4, 7, u 8 elementos el cual comprende átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono el cual dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pero no se limitan a piridina, pirimidina, oxazolina, pirrol, imidazol, morfolina, furano, indol, benzofurano, pirazol, pirrolidina, piperidina, y bencimidazol.

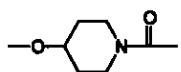
"Heterociclilo" o "heterociclo" puede estar sustituido con uno o más grupos independientes que incluyen, pero no se limitan a H, halógeno, oxo, OH, alquilo, alquilo sustituido, amino, heteroarilo, aldehído, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, alquilcarboxilo, alcoxi, y $-NZ^1Z^2$ en donde Z^1 y Z^2 son como se describieron anteriormente.

El término "Ar" o "arilo" como se utiliza en la presente, ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un grupo aromático tal como fenilo y naftilo. Además, "Ph" o "PH" denota fenilo.

Cuando el grupo Ar o arilo está sustituido, puede tener uno a tres sustituyentes los cuales se seleccionan de manera independiente de alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , aralcoxi, alquilo de C_1-C_8 sustituido (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de C_1-C_8 fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino opcionalmente sustituido, carboxilo,

alquilcarboxilo, alcoxycarbonilo, alquilamino de C₁-C₄ (es decir, -NH-alquilo de C₁-C₄), dialquilamino de C₁-C₄ (es decir, -N-[alquilo de C₁-C₄]₂ en donde los grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes), -O(CO)O-alquilo, -O-heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo o alquilcarbonilo

5

opcionalmente sustituido (por ejemplo, ) ,

heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, )

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo, alquilo sustituido, aldehído, alquilcarbonilo, carboxilo, alquilcarboxilo, alcoxycarbonilo, y -NZ¹Z² en donde Z¹ y Z² son como se describieron anteriormente) y fenilo no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido en donde los sustituyentes en el fenilo se seleccionan de manera independiente de arilo, alquilo de C₁-C₈, alcoxide de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈ sustituido, alcoxide de C₁-C₈ fluorado, halógeno, ciano, hidroxide, amino, nitro, carboxilo, alquilcarboxilo, alquilamino, dialquilamino y heteroarilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente representa un sistema de anillo estable aromático monocíclico de cinco o seis elementos o aromático bicíclico de nueve a diez elementos o benzo-fusionado el cual comprende átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a

piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo o
5 quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridinilo, tiofenilo, furanilo y quinolinilo.

Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo puede tener uno a tres sustituyentes los cuales se seleccionan de manera independiente de alquilo de C_1-C_8 , alquilo de C_1-C_8 sustituido, halógeno,
10 aldehído, alquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, arilamino, nitro, carboxilo, alquilcarboxilo, e hidroxilo.

El término "aralcoxi" indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

El término "Ac" como se utiliza en la presente, ya sea utilizado
15 solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo.

Los términos "alquilcarboxi sustituido", "amino sustituido" y "aminocarbonilo sustituido" denotan la sustitución de dichos grupos con por lo menos un elemento seleccionado de halógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, alcoxi, amino o amino sustituido.

20 Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, aralquilo, dialquilamino), deberá ser interpretado incluyendo aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los número

designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente más grande en el cual aparezca alquilo como su raíz de prefijo.

- 5 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otra parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proveer
- 10 compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser fácilmente sintetizables a través de técnicas conocidas, así como aquellos métodos aquí expuestos.

- Para proveer una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no son calificadas con el
- 15 término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza de manera explícita o no, cada cantidad aquí dada pretende referirse al valor real dado, y también pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que se infiera razonablemente con base en el experto en la técnica, incluyendo aproximaciones originadas por las condiciones experimentales y/o
- 20 de medición para dicho valor dado.

 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "solvente aprótico" deberá significar cualquier solvente que no produzca un protón. Los ejemplos adecuados incluyen pero no se

limitan a DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y similares.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo saliente" deberá significar un átomo o grupo
5 cargado o no cargado el cual se sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a Br, Cl, L, mesilato, tosilato, y similares.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector de nitrógeno" deberá significar un grupo
10 el cual se puede unir a un átomo de nitrógeno para proteger a dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y el cual puede ser fácilmente removido después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a carbamatos - grupos de la fórmula $-C(O)O-R$ en donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo,
15 $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas - grupos de la fórmula $-C(O)-R'$ en donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-SO_2-R''$ en donde R'' es por ejemplo toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados
20 se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

3/2

El término "sujeto" como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, de preferencia un mamífero, preferiblemente un humano, el cual es o ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

5 Como se utiliza en la presente, "tratar" un trastorno significa eliminar o de otra manera mejorar la causa y/o efectos del mismo. "inhibir" o "que inhibe" el inicio de un trastorno significa prevenir, retardar o reducir la probabilidad de dicho inicio.

10 Como se utiliza en la presente, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 Se conocen métodos en la técnica para determinar dosis terapéutica y profilácticamente efectivas para la presente composición farmacéutica.

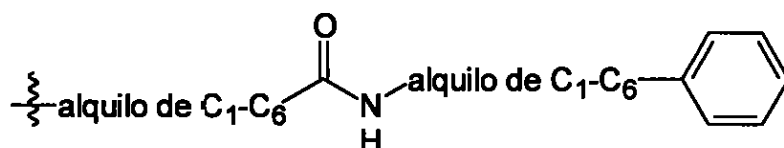
20 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que busca un investigador, veterinario, doctor u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que es tratado.

El término "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que inhibe en un sujeto

el inicio de un trastorno que busca un investigador, veterinario, doctor u otro médico, el retraso de dicho trastorno es mediado por la reducción de resistencia bascular incrementada.

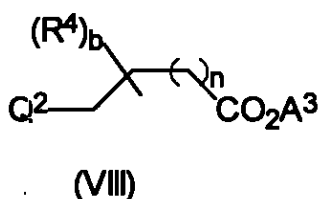
Bajo nomenclatura estándar utilizada a través de esta descripción, primero se describe la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquilaminocarbonil-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula

10



Como se utiliza en la presente, en compuestos de fórmula (VIII)

15



20

se pretende que los grupos R⁴ se puedan unir a cualquiera de los átomos de carbono que comprenden la porción alquilo del compuesto de fórmula (VIII). Por lo tanto, los grupos R⁴ no se pueden unir a cualquiera de los átomos del Q² de las porciones CO₂A³ del compuesto de fórmula (VIII).

3A

Esta designación estructural de los grupos R⁴ deberá también extenderse a compuestos de fórmula (IX) y compuestos de fórmula (X).

A continuación se indican las abreviaturas utilizadas en la especificación, particularmente los esquemas y ejemplos:

5

10

15

Ac	=	Acetilo
BF ₃ •Et ₂ O	=	Eterato trifluoruro de boro
BOC o Boc	=	t-butoxicarbonilo
CBz	=	Benciloxycarbonilo
CSA	=	Acido canforsulfónico
DBU	=	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	=	1,1-dicloroetano
DCM	=	Diclorometano
DIBAL-H	=	Hidruro de diisobutil aluminio
DIPEA o DIEA	=	Diisopropiletilamina
DMAP	=	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	=	N,N-dimetilformamida
Et	=	Etilo
EtOAc	=	Acetato de etilo
EtOH	=	Etanol
Et ₃ SiH	=	Hidruro de trietilsililo
HPLC	=	Cromatografía líquida de alta presión
Kof-Bu	=	t-butoxido de potasio
LAH	=	Hidruro de litio aluminio
LDA	=	Diisopropilamida de litio
Me	=	Metilo
MeOH	=	Metanol
MeSO ₃ H	=	Acido metanosulfónico
MTBE	=	Ester metil-t-butílico
Mtr	=	2,3,6-trimetil-4-metoxibencensulfonilo
Ph	=	Fenilo
TEA o Et ₃ N	=	Trietilamina
TFA	=	Acido trifluoroacético
THA	=	Tetrahidrofurano
TLC	=	Cromatografía de capa delgada
TS	=	Tosilo (es decir, (4-metilfenil)sulfonilo)

20

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de una sal o sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicina, la sal o sales de los compuestos de esta invención se refiere a “sal o sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Sin embargo, otras

sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, 5 propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, bencensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoacético. Las sales básicas/catiónicas representativas incluyen, pero no se limitan a benzatina, 10 cloroprocaína, colina, dietalonamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o zinc.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención son quirales, incluyendo aquellos que contienen por lo menos un centro estereogénico, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando 15 la estereogenicidad se extiende a una pluralidad de regiones moleculares, incluyendo casos en donde los compuestos poseen dos o más centros estereogénicos, pueden adicionalmente existir como diastereómeros. También se entenderá que todos dichos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de 20 las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o

solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden ser abarcados dentro del alcance de esta invención.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan origen a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados a través de técnicas convencionales, tales como resolución, por ejemplo mediante formación de sales diastereoméricas, resolución cinética incluyendo variantes de la misma, tales como resolución dinámica, cristalización preferencial, biotransformación, transformación enzimática y cromatografía preparativa. Los compuestos pueden ser preparados en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden ser preparados ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden ser reducidos en enantiómeros de componente a través de técnicas estándares, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tártárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden ser reducidos mediante formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden ser separados utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o aconsejable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas

3A
B1

involucradas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups In Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 5 1991. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsiguiente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son convertibles fácilmente in 10 vivo en el compuesto requerido. De esta forma, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el termino "administración" podría incluir el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que no puede ser específicamente descrito, pero que se convierte al compuesto especificado in 15 vivo después de la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Desing of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la 20 preparación de compuestos de fórmula (II) como se muestra en el esquema 1.

ESQUEMA 1



En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), en donde A^1 es un alquilo inferior y en donde p es un número entero de 0 a 1, un compuesto conocido o compuesto preparado a través de métodos conocidos, reacciona con un reactivo protector anima adecuado, bajo condiciones conocidas, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV), en donde PG^1 es el grupo protector nitrógeno correspondiente. Por ejemplo, cuando el reactivo protector es anhídrido Boc, cloruro de CBz, cloruro de tosilo o cloruro de Mtr, entonces PG^1 es BOC, CBz, Tosilo o Mtr, respectivamente. Preferiblemente cuando p es 0, entonces PG^1 se selecciona de tosilo, BOC, CBz o Mtr, más preferiblemente, PG^1 es tosilo. Preferiblemente, cuando p es 1, entonces PG^1 se selecciona de BOC, CBz o Mtr.

El compuesto de fórmula (IV) reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), en donde A^2 es un alquilo inferior, Q^1 es un grupo saliente tal como un Br, Cl, I, tosilato, mesilato, y similares y cuando en el compuesto de fórmula (IV) p es 0 entonces q es 2 y cuando en el compuesto de fórmula (IV) p es 1 entonces q es 1, un compuesto conocido o compuesto preparado a través de métodos conocidos, en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 , y lo similar, y mezclas de los mismos, o una base amina terciaria tal como piridina, TEA, DIPEA y lo similar, y mezclas de los mismos en un solvente polar aprótico tal como DMF,

dioxano, THF, y acetonitrilo y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VI) se somete a cierre de anillo, en presencia de una base tal como un alcóxido de sodio o de potasio (tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y lo similar, y mezclas de los mismos), LDA, hexametildisilizano de litio, y lo similar en un solvente orgánico tal como tolueno, THF, t-butanol, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en donde A^3 es un alquilo inferior, Q^2 es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I, tosilato, mesilato, y lo similar, y en donde n es un número entero de 1 a 3, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base capaz de desprotonar un protón alfa a la cetona en el compuesto de fórmula (VII), tal como una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y lo similar, y mezclas de los mismos, o una base amina terciaria orgánica tal como piridina, TEA, DIPEA, y lo similar, y mezclas de los mismos, o un alcóxido de metal alcalino tal como t-butóxido de sodio, t butóxido de potasio, metóxido de sodio, y lo similar, y mezclas de los mismos en un solvente aprótico tal como DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

El compuesto de fórmula (IX) se reduce con un agente de reducción adecuado tal como trimetilsilano, trietilsilano, LAH, complejo borano THF, y lo similar, en presencia de un ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{eterato}$, tetracloruro de titanio, y lo similar, opcionalmente en presencia de un ácido tal como TFA, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico), y lo similar, y mezclas de los mismos, en un solvente orgánico halogenado tal como dicloroetano, diclorometano, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X). En una modalidad, el compuesto de fórmula (IX) se reduce mediante la reacción con trietilsilano en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{eterato}$, TFA y ácido metanosulfónico. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IX) se reduce mediante la reacción con trietilsilano en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{eterato}$, TFA y ácido metanosulfónico, en donde el trietilsilano, $\text{BF}_3 \cdot \text{eterato}$, TFA y el ácido metanosulfónico están presentes en una relación molar de 3.75 a 2.79 a 5.27 a 1.2, respectivamente. En otro ejemplo, el trietilsilano, $\text{BF}_3 \cdot \text{eterato}$, TFA y el ácido metanosulfónico están presentes en una relación molar de 5.0 a 1.8 a 2.5 a 6.0, respectivamente.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (XI) se reduce mediante la reacción con gas hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbón, PtO_2 , Níquel Raney, y lo similar, en presencia de un ácido de Brønsted tal como el ácido acético, ácido sulfúrico, y lo similar, en un solvente orgánico alcohólico tal como metanol, etanol, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

Preferiblemente, el agente de reducción reduce y desoxigena preferiblemente el -C(O)- a un $\text{-CH}_2\text{-}$ sobre la reducción del grupo éster $\text{-CO}_2\text{A}^2$ y/o CO_2A^3 .

El compuesto de fórmula (X) se somete a cierre de anillo, en presencia de una base capaz de desprotonar un protón alfa al sustituyente CO_2A^3 tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo un alcóxido de sodio o potasio tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, y lo similar, y mezclas de los mismos), LDA, hexametildisilizano de litio, y lo similar, en un solvente orgánico que no previene la desprotonación de un protón alfa al sustituyente CO_2A^3 tal como tolueno, THF, t-butanol, y lo similar, y mezclas de los mismos, preferiblemente en un solvente orgánico aprótico tal como THF, tolueno, y lo similar y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XI).

El compuesto de fórmula (XI) se reduce con un agente de reacción adecuado como por ejemplo borohidruro de sodio, hidruro de diisobutil aluminio (DiBAL-H), y lo similar, en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, THF, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (XI) se reduce mediante la reacción con gas hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como Níquel Raney, y lo similar, en un solvente orgánico alcohólico tal como

metanol, etanol, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

Preferiblemente, el agente de reducción reduce preferiblemente y desoxigena el $-C(O)-$ a $-CH(OH)-$ mediante la reducción del grupo éster

5 CO_2A^3 .

El compuesto de fórmula (XII) reacciona de acuerdo a métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIII). Más particularmente, el compuesto de fórmula (XII) se convierte al compuesto de fórmula (XIII) usando uno o más pasos para (a) hidrolizar el éster $-CO_2A^3$ al

10 correspondiente $-CO_2H$, por ejemplo mediante la reacción con agua, catalizada con un ácido fuerte como H_2SO_4 , HCl y lo similar o mezclas de los mismos; o a través de la reacción con agua, catalizada con una base fuerte tal como $NaOH$, $LiOH$, KOH , y lo similar, y mezclas de los mismos, (b) deshidratar para formar un enlace doble conjugado, por ejemplo mediante la

15 reacción con un ácido fuerte tal como H_2SO_4 , HCl , y lo similar y mezclas de los mismos; o mediante la reacción con cloruro de mesilo en presencia de una base orgánica tal como DBU, DMAP, TEA, piridina, y lo similar, y mezclas de los mismos, y (c) desproteger el grupo $-N-PG^1$ al $-NH$ correspondiente, por ejemplo mediante la reacción con un ácido fuerte tal como H_2SO_4 , HCl y lo

20 similar, y lo similar, y mezclas de los mismos; o cuando PG^1 es CBz, mediante la hidrogenación con gas hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd sobre carbón. Una persona con experiencia en la técnica

reconocerá que los pasos anteriores se pueden realizar en cualquier orden en que produzcan el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

Preferiblemente, el grupo protector PG¹ es un grupo protector que puede ser removido bajo condiciones ácidas y el compuesto de fórmula (XII) reacciona para producir el compuesto de fórmula (XIII) en un paso, mediante la reacción del compuesto de fórmula (XII) con un ácido fuerte (es decir, un ácido capaz de realizar la deshidratación a un enlace doble conjugado, desprotección del nitrógeno y la hidrólisis del éster al ácido carboxílico en el compuesto de fórmula (XII)), tal como el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y lo similar y mezclas de los mismos, en un solvente orgánico polar tal como el ácido acético, y lo similar, preferiblemente a una temperatura elevada en la escala de cerca de la temperatura ambiente a cerca de 140°C, más preferiblemente cerca de 100°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIII). Alternativamente, el compuesto de fórmula (XII) reacciona con un ácido de Eaton para producir el compuesto de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) se reduce opcionalmente usando gas hidrógeno o una fuente adecuada de hidrógeno tal como trietilsilano, dimetilfenilsilano, HCOONH₄, en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd sobre carbón, Níquel Raney, Rh(P(C₆H₅)₃)₃, PtO₂, RhCl(P(C₆H₅)₃)₃, y lo similar, y mezclas de los mismos en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, THF, metanol, etanol, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (XIII) puede reaccionar opcionalmente con borohidruro de sodio, en un solvente orgánico tal como metanol, THF, y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

- 5 Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (XI) se pueden desproteger y opcionalmente hidrolizar por métodos conocidos (por ejemplo, como se describió anteriormente), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II) en donde R^5 es alcóxicarbonilo o ácido carboxílico y X es C(O). Los compuestos de fórmula
- 10 (XII) se pueden desproteger y opcionalmente hidrolizar (por ejemplo, como se describió anteriormente), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II) en donde R^5 es alcóxicarbonilo o ácido carboxílico y X es CHOH.

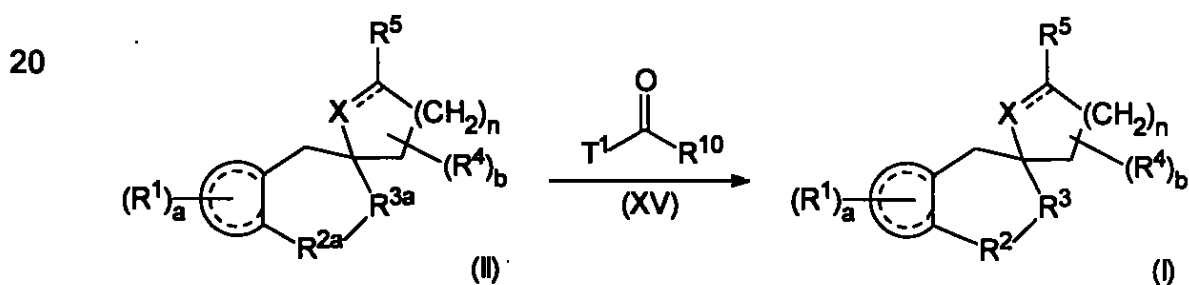
- Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que compuestos de fórmula (XIII) corresponden a compuestos de fórmula (II) en
- 15 donde R^5 es carboxilo o alcóxicarbonilo y X es CH. Similarmente, compuestos de fórmula (XIV) corresponden a los compuestos de fórmula (II) en donde R^5 es carboxilo o alcóxicarbonilo y X es CH_2 .

- Una persona con experiencia en la técnica reconocerá además que los compuestos de fórmula (II) en donde R^5 es diferente de
- 20 alcóxicarbonilo o carboxilo, se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula (II) en donde R^5 es carboxilo mediante métodos conocidos.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se reduce en sus enantiómeros correspondientes (cuando $\text{---}=\text{---}$ es un enlace doble) o diastereómeros (cuando $\text{---}=\text{---}$ es un enlace sencillo) a través de métodos conocidos, por ejemplo a través de cromatografía de columna, recristalización selectiva o a través de resolución con un agente de resolución adecuado tal como el ácido (-)-canforsulfónico, el ácido (+)-canforsulfónico, el ácido D-tartárico o el ácido L-tartárico, y similares. Un experto en la técnica reconocerá que cuando el compuesto de fórmula (II) es una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar usando resolución clásica o a través de recristalización selectiva primero a través de convertir los enantiómeros en diastereómeros usando un auxiliar quiral seguido por recristalización selectiva o separación cromatográfica de columna de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros originales.

La presente invención además se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se muestra en el esquema 2.

ESQUEMA 2



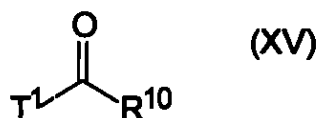
En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), un compuesto preparado como se muestra en el esquema 1 anterior, reacciona con un compuesto adecuado sustituido de fórmula (XV), en donde T^1 es Cl, Br, o F, preferiblemente, T^1 es Cl, un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, en presencia de una base capaz de neutralizar HT^1 ; preferiblemente, la base capaz de neutralizar HT^1 no reacciona con el compuesto de fórmula (XV), tal como una base amina terciaria orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, y lo similar o una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2HCO_3 , NaOH, KOH, y lo similar, en un solvente orgánico no alcohólico tal como THF, dicloroetano, diclorometano, tolueno, piridina, y lo similar a una mezcla de un solvente orgánico no alcohólico y agua tal como una mezcla de THF/agua, y lo similar, en donde dicha mezcla puede ser bifásica, preferiblemente a una temperatura en la escala de entre cerca de $0^\circ C$ y cerca de la temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Un experto en la técnica reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (II) R^5 es carboxilo u otro grupo reactivo, el grupo carboxilo o reactivo preferiblemente es protegido antes de la reacción con el compuesto de fórmula (XV) y el grupo protector removido después de la reacción con el compuesto de fórmula (XV), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I). Por ejemplo, en donde el grupo R^5 es carboxilo, el carboxilo puede ser protegido mediante la reacción del

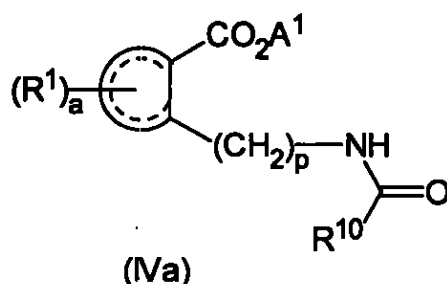
compuesto correspondiente de fórmula (II) con TMSCl in situ; o el carboxilo puede ser protegido como un éster alquílico inferior.

Un experto en la técnica también reconocerá que cuando el compuesto de fórmula (I) R^5 es carboxilo o alcóxicarbonilo, el compuesto de fórmula (I) puede reaccionar opcionalmente también de acuerdo a métodos conocidos para transformar el grupo R^5 carboxilo o alcóxicarbonilo a alquilo, alquilo sustituido, aldehído, alcóxicarbonilo sustituido, $-(CH_2)_kNZ^1Z^2$ o $-C(O)NZ^1Z^2$.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula (III) con un haluro de ácido adecuadamente sustituido, un compuesto de la fórmula (XV)



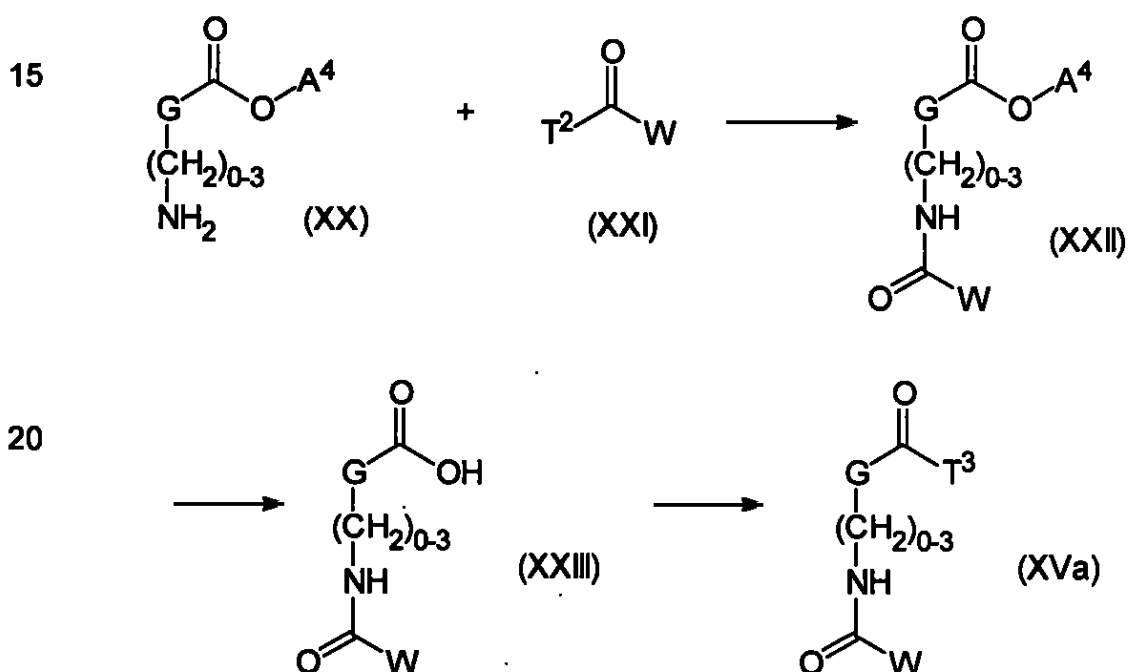
En presencia de una base tal como TEA, DPEA, piridina, y lo similar, y mezclas de los mismos, en un solvente orgánico aprótico tal como THF, dicloroetano, diclorometano, tolueno, piridina y los similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en donde el sustituyente $-C(O)-R^{10}$ es el grupo PG^1 , un compuesto de la fórmula (IVa)



El compuesto de fórmula (IVa) entonces puede reaccionar de acuerdo al procedimiento presentado en el esquema 1 para producir los compuestos correspondientes de las fórmulas (VI), (VII), (IX), (X), y (XII) en donde el sustituyente $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ es el grupo PG^1 .

Los compuestos de fórmula (XV) en donde R^{10} es $-\text{G}-\text{E}-\text{W}$ y en donde G es como se definió anteriormente, E es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ y W se selecciona del grupo que consta de alquilo, alquilo sustituido, amino, amino sustituido, alquiltiofenilo, alquilsulfoxidifenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; se pueden preparar de acuerdo al procedimiento que se presenta en el esquema 3.

ESQUEMA 3



En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX), en donde A^4 es alquilo inferior, un compuesto conocido o compuesto preparado a través de métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXI) en donde T^2 es Cl, Br o F, preferiblemente T^2 es Cl, un compuesto conocido o compuesto preparado a través de métodos conocidos, en presencia de una base capaz de neutralizar HT^2 ; preferiblemente la base capaz de neutralizar HT^2 no reacciona con el compuesto de fórmula (XV), tal como una base amina terciaria orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, y lo similar, y mezclas de los mismos, o una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, NaOH, KOH, y lo similar, y mezclas de los mismos, en un solvente orgánico no alcohólico tal como acetato de etilo, THF, cloruro de metileno, dicloroetano, diclorometano, tolueno, benceno, piridina, y lo similar, y mezclas de los mismos, o una mezcla de un solvente orgánico no alcohólico y agua tal como una mezcla THF/agua, y lo similar, en donde dicha mezcla puede ser bifásica, preferiblemente a una temperatura en la escala de entre cerca de $0^\circ C$ y cerca de la temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXII).

El compuesto de fórmula (XXII) es hidrolizado a través de la reacción con agua en presencia de una base tal como NaOH, KOH, LiOH, y lo similar, y mezclas de los mismos en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, dioxano y lo similar, y mezclas de los mismos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII).

El compuesto de fórmula (XXIII) reacciona con un reactivo capaz de convertir el $\text{-CO}_2\text{H}$ (grupo carboxilo) al correspondiente -C(O)T^3 (es decir, un grupo haluro ácido tal como -C(O)Cl , -C(O)Br o -C(O)F), tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tribromuro fosforoso, SF_4 , fluoruro cianúrico, y lo similar, preferiblemente cloruro de oxalilo, en un solvente orgánico inerte tal como DCM, DCE, tolueno, y lo similar, preferiblemente a una temperatura en la escala de entre cerca de 0°C y cerca de la temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVa), en donde T^3 es el anión de haluro correspondiente. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (XXIII) reacciona con un cloruro oxalilo, T^3 es Cl.

Un experto en la técnica reconocerá que cuando un paso de reacción de la presente invención se puede realizar en una variedad de solventes o sistemas de solventes, el paso de reacción también se puede realizar en una mezcla de solventes adecuados o sistemas de solventes.

La presente invención además se refiere a sales novedosas del ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (el compuesto de fórmula (Ia)). Más específicamente, la presente invención se refiere a dietilamina, piperizina y sales 1-(2-hidroxietil)pirrolidina del ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico.

5A
52

Los patrones de difracción de rayos X en polvo para las sales de la presente invención se miden como sigue. La muestra de sal se carga posteriormente en una montura de rayos X convencional y se analiza en cuanto se recibe. Usando un detector X-Celerator, la muestra es explorada de 3 a 35°2θ a un tamaño de paso de 0.0165°2θ y un tiempo por paso de 10.16 segundos. La velocidad de exploración efectiva es 0.2067°/s. Se emplean los siguientes ajustes de voltaje y corriente de instrumento 45 kV y 40 mA.

Una modalidad de la presente invención es una sal dietilamina del compuesto de fórmula (Ia), en donde la relación molar del compuesto de fórmula (Ia) a dietilamina es 1:1. Preferiblemente, la sal dietilamina del compuesto de fórmula (Ia) es cristalina.

La sal dietilamina del compuesto de fórmula (Ia) se puede preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula (Ia) con dietilamina; en una mezcla de (a) un solvente polar o una mezcla de los mismos, tal como metanol, etanol, y lo similar, y (b) un anti-solvente o mezclas de los mismos, tal como etanol, heptano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, t-butilmetiléter (MTBE), y lo similar, por ejemplo en una mezcla de metanol/etanol, metanol/acetato de isopropilo, metanol/MTBE, y lo similar; y después la separación de la sal, por ejemplo mediante precipitación del sólido, preferiblemente a través de enfriamiento o evaporación de los solventes, al menos parcialmente.

Una modalidad de la sal cristalina dietilamina del compuesto de fórmula (Ia) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, como se enlista en el cuadro A1 a continuación.

56
5A

CUADRO A1

Patrón de difracción de rayos X de la sal dietilamina

	Posición [°2θ]	Separación-d [Å]	Intensidad relativa [%]
	12.4469	7.1116	13.10
	12.6297	7.0091	5.29
5	12.9474	6.8377	2.76
	13.2274	6.6936	2.06
	13.6758	6.4751	15.99
	13.9948	6.3283	45.16
	14.8109	5.9814	5.66
	14.928	5.9348	3.38
	15.3664	5.7664	1.98
	15.5378	5.7031	5.27
	16.0254	5.5307	29.23
	16.4868	5.3769	15.27
	17.1962	5.1567	60.20
	17.6157	5.0348	18.08
10	18.0770	4.9074	4.52
	18.4150	4.8181	3.81
	18.7511	4.7324	1.78
	19.0004	4.6709	9.96
	19.2580	4.6090	10.28
	19.6077	4.5276	2.48
	20.2682	4.3815	78.24
	20.7710	4.2766	19.85
	21.1852	4.1939	50.33
	21.9320	4.0527	2.27
	22.4210	3.9654	14.46
15	23.1866	3.8330	44.46
	23.2845	3.8203	50.44
	23.7616	3.7447	44.86
	24.1721	3.6820	38.54
	24.5539	3.6256	13.46
	25.4790	3.4960	20.14
	26.4543	3.3693	100.00
	27.2074	3.2777	47.26
	27.6733	3.2236	24.27
	23.3885	3.1440	7.76
	23.8110	3.0988	6.05
	29.3616	3.0420	15.82
20	30.2239	2.9571	7.43
	30.8063	2.9001	2.11
	31.1702	2.8671	2.75
	31.2943	2.8631	3.18
	31.9613	2.7979	10.81
	32.3129	2.7683	11.11
	33.0705	2.7066	5.45
	33.3536	2.6842	4.25
	34.0349	2.6320	2.86
	34.5735	2.5923	2.99

Una modalidad de la presente invención es una sal dietilamina cristalina del compuesto de fórmula (Ia) caracterizada por los picos de difracción de rayos X mayores que tienen una intensidad relativa mayor o igual a cerca del 10%, como se enlista en el cuadro A1, anterior.

5 Otra modalidad de la presente invención es una sal piperizina del compuesto de fórmula (Ia), en donde la relación molar del compuesto de fórmula (Ia) a piperizina es de 2:1. Preferiblemente, la sal piperizina del compuesto de fórmula (Ia) es cristalina.

La sal piperizina del compuesto de fórmula (Ia) se puede
10 preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula (Ia) con piperizina; en una mezcla de (a) un solvente polar o una mezcla de los mismos, tal como metanol, etanol, y lo similar, y (b) un anti-solvente o mezcla de los mismos, tal como etanol, heptano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, t-butil-metiléter (MTBE), y lo similar, por ejemplo en una mezcla de metanol/etanol,
15 metanol/acetato de isopropilo, metanol/MTBE, y lo similar; y después la separación de la sal, como por ejemplo mediante precipitación del sólido, preferiblemente a través de enfriamiento o evaporación de los solventes, al menos parcialmente.

Una modalidad de la sal piperizina cristalina del compuesto de
20 fórmula (Ia) se puede caracterizar a través de su patrón de difracción de rayos X, como se enlista en el cuadro A2 a continuación.

5A
50

CUADRO A2

Patrón de difracción de rayos X de la sal piperizina

	Posición [°2θ]	Separación-d [Å]	Intensidad relativa [%]
	13.5395	6.5400	21.78
	14.1884	6.2423	8.96
5	14.8734	5.9564	25.04
	15.2444	5.8122	4.23
	15.4039	5.7524	12.84
	15.8609	5.5877	52.16
	16.5948	5.3421	15.00
	16.8391	5.2652	4.36
	16.9688	5.2253	2.34
	17.1351	5.1749	2.61
	17.5825	5.0442	4.27
	17.6821	5.0161	9.08
	17.9503	4.9417	4.76
	18.5405	4.7857	31.72
10	19.1470	4.6355	92.10
	19.6968	4.5073	55.49
	20.1348	4.4102	68.92
	20.7233	4.2863	12.82
	21.3009	4.1714	10.41
	22.1553	4.0124	17.97
	22.8971	3.8841	29.11
	23.9903	3.7095	24.43
	24.7962	3.5907	27.08
	25.8556	3.4460	100.00
	26.5390	3.3587	40.92
	27.1754	3.2815	41.38
15	27.5201	3.2412	40.85
	28.9219	3.0872	26.04
	30.0687	2.9720	14.28
	30.7142	2.9110	6.56
	31.6571	2.8264	10.40
	26.4543	3.3693	100.00
	33.5897	2.6681	10.85
	34.2770	2.6162	6.13

20 Una modalidad de la presente invención es una sal piperizina cristalina del compuesto de fórmula (Ia) caracterizada por los picos de difracción de rayos X mayores que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a cerca del 10%, como se enlistan en el cuadro A2, anterior.

5/2x

Otra modalidad de la presente invención es una sal 1-(2-hidroxietil)pirrolidina del compuesto de fórmula (Ia), en donde la relación molar del compuesto de fórmula (Ia) a 1-(2-hidroxietil)pirrolidina es 1:1. Preferiblemente, la sal 1-(2-hidroxietil)pirrolidina del compuesto de fórmula (Ia) es cristalina.

La sal 1-(2-hidroxietil)pirrolidina del compuesto de fórmula (Ia) se puede preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula (Ia) con 1-(2-hidroxietil)pirrolidina; en una mezcla de (a) un solvente polar o una mezcla de los mismos, tal como metanol, etanol, y lo similar, y (b) un anti-solvente o mezcla de los mismos, tal como etanol, heptano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, t-butil-metiléter (MTBE), y lo similar, por ejemplo en una mezcla de metanol/etanol, metanol/acetato de isopropilo, metanol/MTBE, y lo similar; y después la separación de la sal, por ejemplo mediante precipitación del sólido, preferiblemente mediante enfriamiento o evaporación de los solventes, al menos parcialmente.

Una modalidad de la sal 1-(2-hidroxietil)pirrolidina cristalina del compuesto de fórmula (Ia) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, como se enlista en el cuadro A3, a continuación.

40
15
5

CUADRO A3

Patrón de difracción de rayos X de la sal 1-(2-hidroxietil)pirrolidina

	Posición [°2θ]	Separación-d [Å]	Intensidad relativa [%]
5	12.4052	7.1353	35.63
	12.8369	6.8964	5.59
	12.9433	6.8399	7.08
	13.2908	6.6619	9.15
	14.5331	6.0950	27.39
	15.8254	5.6001	100.00
	16.1407	5.4914	25.15
	17.0466	5.2016	10.01
	17.5261	5.0604	36.71
	18.0214	4.9224	9.08
10	18.5485	4.7842	6.78
	18.8205	4.7151	33.63
	19.3437	4.5888	10.85
	19.6767	4.5119	16.22
	20.0173	4.4358	17.78
	20.4608	4.3407	29.62
	20.6769	4.2958	23.59
	21.7248	4.0909	16.51
	22.1398	4.0152	21.99
	22.6780	3.9211	86.85
15	23.3486	3.8100	56.43
	23.9247	3.7195	75.49
	24.4967	3.6339	36.16
	25.0891	3.5495	24.11
	25.3622	3.5119	36.04
	25.9050	3.4395	6.56
	26.5362	3.3591	6.89
	26.8162	3.3247	6.40
	27.6456	3.2268	17.69
	28.3619	3.1469	8.49
20	29.1634	3.0622	31.69
	30.3545	2.9447	7.17
	31.2668	2.8608	7.26
	32.5468	2.7512	13.63
	33.3510	2.6867	10.68
	33.9666	2.6394	5.56

Una modalidad de la presente invención es una sal 1-(2-hidroxietil)pirrolidina cristalina del compuesto de fórmula (Ia) caracterizado por

Fig 3

los picos de difracción de rayos X mayores que tienen una intensidad relativa mayor o igual a cerca del 10%, como se enlista en el cuadro A3 anterior.

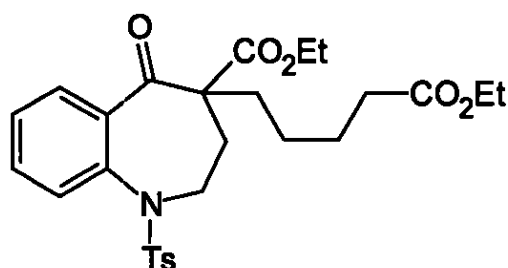
Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en el entendimiento de la invención, y no pretenden ni se deben construir para
5 limitar de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones siguientes.

EJEMPLO 1

4-(4-etoxi-4-oxobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-oxo-1H-

10

1-benzazepin-4-carboxilato de etilo



15

A una suspensión de 2,3,4,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-oxo-1H-1-benzazepin-4-carboxilato de etilo (3.41 moles, 1323 g) y 4-bromobutirato de etilo (3.41 moles, 667 g) en DMF (4787 g) a temperatura ambiente se añade K₂CO₃ (6.87 moles, 950 g) en una porción. La suspensión
20 resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis HPLC de la mezcla de reacción muestra que la reacción ha terminado. La solución de reacción se diluye con EtOAc (11391 g), se templea con 32-34% de solución acuosa de HCl (1680 g), y se diluye además con H₂O (9259 g). Después de la

62
80

separación de las capas, la capa orgánica se lava con H₂O (9259 g), solución saturada de NaHCO₃ (5054 g), salmuera (5054 g), y se seca sobre Na₂SO₄ (1686 g). Después de la filtración y concentración, el aceite color amarillo es cristalizado de EtOH (6178 g). El producto se aísla como un sólido color

5 blanco.

p.f. 86-88.5°C

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.11 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.60 (td, J=7.0, 1.4 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.49 (m, 2H),

10 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, J=7.1 Hz, 3H)

EM (ESI): m/z 501.9 (MH⁺)

Análisis elemental para C₂₈H₃₁NO₇S:

Calculado: C, 62.26; H, 6.23; N, 2.79; S, 6.39

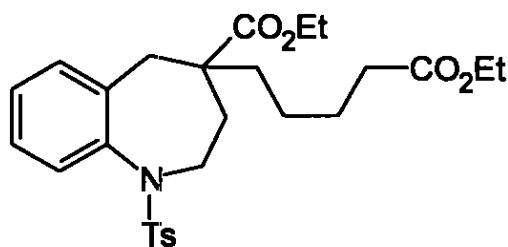
Encontrado C, 62.15; H, 6.27; N, 2.75; S, 6.44.

15

EJEMPLO 2

4-(4-etoxi-4-oxobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-1-benzazepin-4-carboxilato de etilo

20



63
6

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 12l equipado con un agitador mecánico, un condeñsador, un termopar y una entrada de N₂- se añade 4-(4-etoxi-4-oxobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-oxo-1H-1-benzazepin-4-carboxilato de etilo (0.60 moles, 300.15 g) y 1.5 litros de dicloroetano. La solución se enfría en un baño de agua-hielo a 3-5°C. A la solución agitada se añade Et₃SiH (2.25 moles, 360 ml) en una porción, seguido por la adición de TFA (1.11 moles, 85.9 ml), BF₃•Et₂O (0.72 moles, 91.2 ml) y MeSO₃H (3.16 moles, 25.5 ml). La solución amarilla pálida resultante se agita y la temperatura de reacción interna se eleva de 5°C a 30°C en 10 minutos. La temperatura de reacción entonces disminuye lentamente a 6-8°C después de 30 minutos de agitación. Se retira el baño de agua-hielo y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis TLC de la mezcla de reacción indica que la reacción ha terminado. La mezcla de reacción se diluye con H₂O (750 ml) y se agita durante 15 minutos. La capa acuosa se separa y la capa orgánica se lava con H₂O (600 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (600 ml), y salmuera (1000 ml). La solución orgánica se seca con MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el solvente se remueve in vacuo para producir el producto crudo (276.4 g) como un aceite incoloro. El producto crudo se usa para el siguiente paso sin alguna purificación adicional.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.12 (m, 3H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.97 (br m, 3H), 3.53 (br m, 1H),

2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (br m, 3H), 1.70 (br m, 1H), 1.50 (br m, 2H),
1.43 (br m, 2H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H)

EM (ESI): m/z 488.4 (MH⁺)

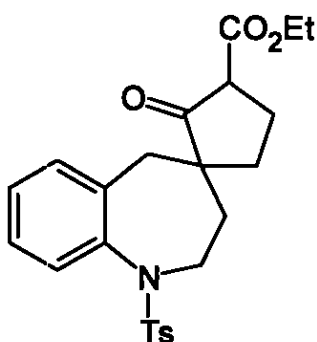
Análisis elemental para C₂₈H₃₃NO₆S:

5 Calculado: C, 64.04; H, 6.82; N, 2.87; S, 6.58

Encontrado: C, 64.28; H, 6.76; N, 2.68; S, 6.46.

EJEMPLO 3

1,2,3,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2'-oxo-spiro[4H-1-benzazepin- 10 4,1'-ciclopentano]-3'-carboxilato de etilo



15

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 5l equipado con
un agitador mecánico, un condensador, un termopar, y una entrada de N₂ se
añade una solución de 4-(4-etoxi-4-oxobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-[(4-
20 metilfenil)sulfonil]-1H-1-benzazepin-4-carboxilato de etilo (1.03 moles, 505.3 g)
en tolueno (2.5 l). A la solución agitada se añade KOt-Bu (1.55 moles, 174.4
g) en dos porciones iguales 30 minutos aparte. La temperatura de la reacción
se incrementa desde la temperatura ambiente a 36°C en cerca de 20 minutos

6/5
6/5

y la solución de reacción se torna de un color ámbar a partir de una solución incolora. La solución de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría en un baño de agua-hielo a 10-15°C, se acidifica con solución HCl 2N (1l), y se agita durante 15 minutos.

- 5 Después de la separación de las capas, la capa orgánica se lava dos veces con H₂O (1 l), salmuera (1 l), y se seca sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el solvente se remueve en vacío a 60°C. El producto crudo se obtiene como un aceite color amarillo pálido. El producto crudo se usa para el siguiente paso sin alguna purificación adicional.

- 10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.01 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H)

EM (ESI): *m/z* 442.0 (MH⁺).

- 15 Análisis elemental para C₂₄H₂₇NO₅S:

Calculado: C, 65.28; H, 6.16; N, 3.17; S, 7.26

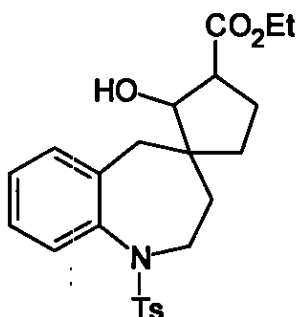
Encontrado: C, 65.25; H, 6.29; N, 3.20; S, 7.37.

En una repetición del experimento anterior, el producto crudo es cristalizado también a partir de metanol para producir un sólido color blanco

- 20 (p.f. 114-116°C).

EJEMPLO 4**1,2,3,4-tetrahidro-2'-hidroxi-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo**

5



A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 12l equipado con
10 un agitador mecánico, un condensador, un termopar, y una entrada de N₂ se
añade una solución de 1,2,3,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2'-oxo-
spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo (0.92 moles,
404.7 g) en metanol (6 l). La solución se enfría a 5-7°C en un baño de agua
hielo mientras se agita y NaBH₄ (0.63 moles, 23.95 g) se añade en dos
15 porciones iguales con una separación de 30 minutos. La temperatura de la
solución de reacción se incrementa a 12-14°C después de cada adición. La
solución de reacción se agita en un baño de agua hielo durante 30 minutos
después de la adición. El análisis TLC de la solución de reacción indica que la
reacción ha terminado. Se añade lentamente una solución de HCl 1.5N (1.5 l)
20 durante 15 minutos para templar la reacción. La solución templada se agita en
un baño de agua-hielo durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante
1 hora. 80% de metanol se remueve *in vacuo*. El residuo se diluye con EtOAc
(4 l) y H₂O (2 l). Después de agitar durante 15 minutos, las capas se separan.

47
65

La capa acuosa se extrae con EtOAc(2 l). La capa orgánica combinada se lava con H₂O (2 l), una solución saturada de NaHCO₃ (2 l), H₂O (2 l), salmuera (2 l), y se seca con MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto crudo se obtiene como un semi-sólido blanco. El producto crudo se
5 usa para el siguiente paso sin alguna purificación adicional. El producto se puede cristalizar a partir de EtOAc/hexano (1/3) para proveer un sólido color blanco (p.f. 139-140°C) si es necesario.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7.56 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.87 (br m, 1H), 3.71 (m,
10 1H), 3.57 (br m, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H)

EM (ESI): *m/z* 443.9 (MH⁺)

Análisis elemental para C₂₄H₂₉NO₅S:

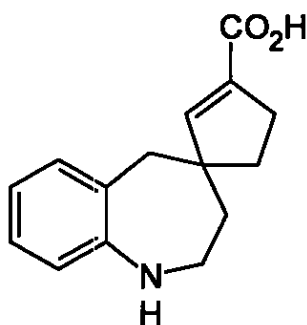
15 Calculado: C, 64.99; H, 6.59; N, 3.16; S, 7.23

Encontrado: C, 64.96; H, 6.69; N, 3.06; S, 7.06.

En una repetición del experimento anterior, el producto crudo es cristalizado también a partir de EtOAc/hexano (1/3) para proporcionar un sólido color blanco (p.f. 139-140°C).

EJEMPLO 5**Ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopentan]-3'-carboxílico**

5



10

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 12 l, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un termopar, y una entrada de N₂ se añade una solución de 1,2,3,5-tetrahidro-2'-hidroxi-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo (1.1 moles, 487.9 g) en ácido acético (950 ml). A la solución se añade H₂SO₄ (475 ml) concentrado en una porción. La solución color amarillo pálida se torna de un color café oscuro y la temperatura de la mezcla de reacción se incrementa a 80°C. La reacción se entibia a 100°C y se agita durante 22-24 horas. La solución color café oscuro se enfría a la temperatura ambiente y se diluye con H₂O (1 l) fría. La solución entonces se enfría a 10°C en un baño de agua-hielo y se neutraliza a pH de 5.5 mediante la adición lenta de una solución de KOH 7M (4.4 l) durante 1 hora. La temperatura de la solución se mantiene por debajo de 50°C. La mezcla entonces se diluye con THF al 20% en EtOAc (1.8 l) y se agita durante 30 minutos. La mezcla entonces se filtra a través de una

20

69
68

almohadilla de filtro de celita y la torta de filtro se enjuaga con THF al 20% en EtOAc (1.8 l). Después de la separación de las capas del filtrado, la capa acuosa se extrae con THF al 20% en EtOAc (1.8 l). La capa orgánica combinada se agita con MgSO_4 (200 g) y carbón vegetal Dacco G-60 (120 g) durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentra en vacío para producir aceite color café. El aceite crudo se disuelve en EtOAc (540 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Los sólidos color beige se cristalizan a partir de la solución. La mezcla además se diluye además con heptano (700 ml) y se agita durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. El producto sólido se recolecta a través de filtración por vacío, ser enjuaga con una mezcla de EtOAc y heptano (1:4) (700 ml), y se seca en un horno de vacío a 45°C durante 24 horas. El producto se obtiene como un sólido color beige.

p.f. 162-164°C

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.86 (br s, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 41.9, 13.6$ Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.81 (m, 4H)

EM (ESI): m/z 244.1 (MH^+)

Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$;

Calculado: C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76

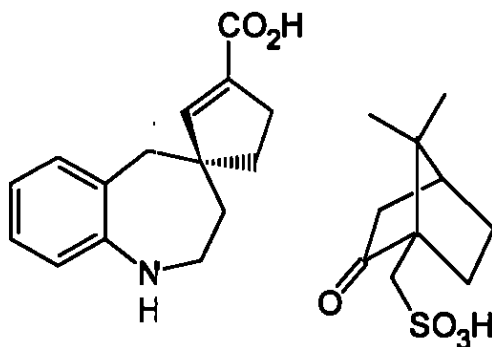
Encontrado: C, 73.82; H, 7.33; N, 5.95.

36
6**EJEMPLO 6**

Sal de ácido (1R)-7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptan-1-
metanosulfónico del ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-
4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico

5

10



El ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (7.02 moles, 1708 g) se suspende en 16 litros de metanol y se calienta de 65 a 70°C. Después de 1 hora, una solución de ácido (-)-canforsulfónico (5.61 moles, 13.04 g) en metanol (10 l) se añade durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una hora. La mezcla entonces se enfría a temperatura ambiente y el producto sal de ácido (1S)-7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptan-1-metanosulfónico del ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico, se aísla a través de filtración por vacío. El producto crudo se purifica por cristalización a partir de metanol (20 l). El producto se aísla como un sólido color blancuzco a beige.

p.f. 289-291°C

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.44 (br m, 1H), 3.30 (br m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)

5 EM (ESI): m/z 244.1 (MH^+)

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}$:

Calculado: C, 63.13; H, 6.99; N, 2.95; S, 6.74

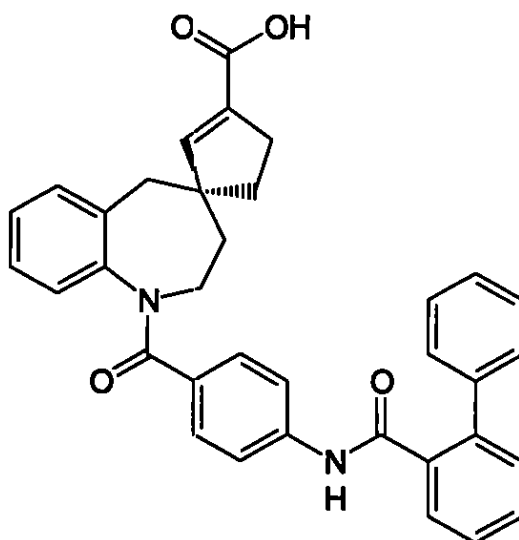
Encontrado: C, 62.86; H, 6.91; N, 2.77; S, 6.76.

10

EJEMPLO 7

Ácido (4R)-1-[4-[(1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino]benzoil]-1.2.3.5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico

15



20

Una solución de ácido 4-(2-fenilbenzoil)aminobenzoico (0.105 moles, 33.4 g) en 241 ml de tolueno se trata con cloruro de tionilo (0.21 moles, 25.0 g) y una cantidad catalítica de DMF (0.009 moles, 0.66 g) a 95°C durante

3/2
7p

1 hora y a 100°C durante una hora adicional. La mayor parte del tolueno entonces se remueve por destilación (180 ml). La suspensión resultante se diluye en diclorometano (185 ml) para producir la suspensión de cloruro ácido para ser usada en el siguiente paso.

- 5 En un recipiente de reacción separado, una solución de ácido (1S)-7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]heptano-1-metanosulfónico del ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (0.105 moles, 50.0 g) y piridina (0.63 moles, 49.9 g) en tolueno (172 ml) se trata con clorotrimetilsilano (0.346 moles, 37.7 g) a 0°C durante una hora. A
- 10 esta temperatura la suspensión del cloruro ácido que se preparó como se describió anteriormente se añade a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 20 horas, la mezcla de reacción se temple mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (16%, 0.4 moles, 83.0 g). La mayor parte del diclorometano (127 ml) entonces se remueve por destilación a 85°C y el
- 15 residuo se disuelve nuevamente en DMF (235 ml) a 100°C. A esta temperatura el agua (110 ml) se añade y la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El producto es precipitado y se recolecta por filtración por vacío. La torta del filtro se lava con una mezcla de etanol/agua (1:1, 86 ml), agua (172 ml), y se seca en un horno de vacío a 75°C durante 24 horas.
- 20 El producto se aísla como un sólido color blancuzco.

p.f. 263-265°C

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.3 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 7H), 7.06 (m, 4H), 6.66 (br m, 1.6H), 6.23 (br s,

0.4H), 4.76 (br m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.50 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

EM (ESI): m/z 543.4 (MH^+).

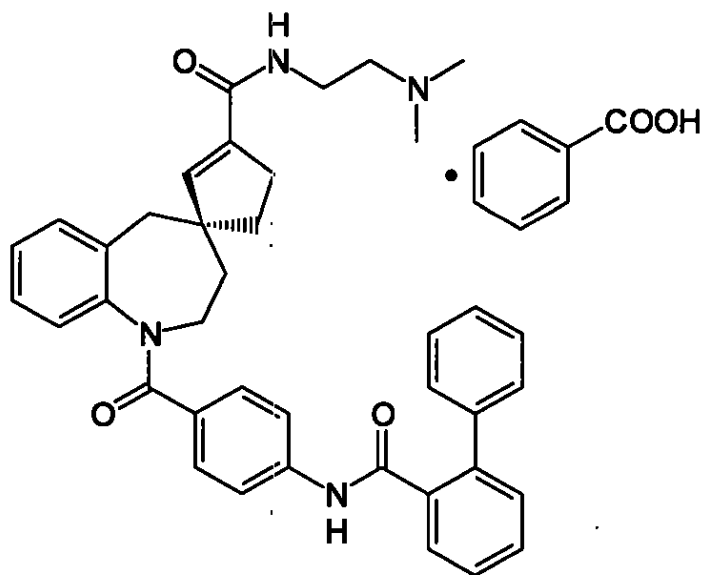
5

EJEMPLO 8

Benzoato de (4R)-1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxamida

10

15



Una solución de ácido (4R)-1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (0.085 moles, 46.12 g) en tolueno (460 ml), se trata con cloruro de tionilo (0.116 moles, 13.81 g). La mezcla de reacción se calienta a 100°C y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se torna a una solución clara. El tolueno y la cantidad en exceso de cloruro de tionilo

20

entonces se destilan. El cloruro ácido crudo resultante se disolvió en una mezcla de diclorometano y EtOAc (relación 1/3, 400 g) y se agregó a una solución de *N,N*-dimetilaminoetilamina (0.105 moles, 9.70 g) y trietilamina (0.092 moles, 9.31 g) en EtOAc (400.0 g) a 0-5°C. La mezcla de reacción se

5 agitó a 0-5°C durante 1 hora y posteriormente se templó con ácido clorhídrico acuoso (10%, 150.0 g). Después de la separación de las capas, la capa acuosa se trató con hidróxido de sodio acuoso (27%, 137.0 g) hasta que el pH de la mezcla se volvió aproximadamente 10. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500.0 g) y se secó con sulfato de sodio. Aproximadamente la mitad del

10 solvente se separó por destilación para producir una solución del producto del título como una base libre. A la solución de la base libre a 50°C se agregó una solución de ácido benzoico (0.17 moles, 20.71 g) en EtOAc (300.0 g). El producto se precipitó después de agitar a 60°C durante 1 hora y 20°C durante 4 horas. El precipitado entonces se recolectó mediante filtración al vacío, y se

15 secó en un horno de vacío a 60°C durante 16 horas. El producto se aisló como un sólido blanco.

P.f. 180-185°C (descomp.)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.47 (m, 4H), 7.33 (m, 8H), 7.11 (m, 4H),

20 6.67 (br t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.44 (br s, 0.6H), 6.10 (br s, 0.4H), 4.68 (br m, 1H), 3.26 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.26 (s, 3.6H), 2.19 (s, 2.4H), 1.89 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

MS (ESI): *m/z* 613.0 (MH⁺)

7/5
73

Análisis elemental para $C_{46}H_{46}N_4O_5$:

Calculado: C, 75.18; H, 6.31; N, 7.62

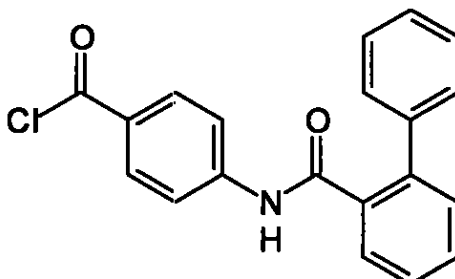
Encontrado: C, 74.92; H, 6.19; N, 7.43

5

EJEMPLO 9

Cloruro de 4-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-benzoilo

10



Una mezcla de ácido 2-bifenilcarboxílico (25 g, 0.13 moles) en cloruro de tionilo (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el $SOCl_2$ en exceso se removió bajo presión reducida para producir cloruro de biphenil-2-carbonilo como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en cloruro de metileno (60 ml) y se agregó lentamente a través de un embudo de adición a una solución de metil-4-aminobenzoato (20 g, 0.13 moles) y trietilamina (28 ml, 0.198 moles) se disolvió en cloruro de metileno (400 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4-5 horas y se agregó agua (500 ml). Las capas se separaron; la capa de CH_2Cl_2 se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se removió bajo presión reducida. Los sólidos resultantes

7/6
7A

se lavaron con dietiléter y se secaron para producir metil-4-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-benzoato como un sólido tostado.

P.f. 160-161°C

A una solución agitada de metil-4-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-benzoato (37 g, 0.11M) en CH₃OH (400 ml) se agregó lentamente NaOH 6.6N (100 ml). La agitación continuó hasta que todos los sólidos se disolvieron (aproximadamente 6 horas). El metanol se removió bajo presión reducida, los sólidos se disolvieron en H₂O y HCl concentrado se agregó lentamente a la solución agitada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los precipitados del sólido blanco resultante se recolectaron y se secaron para producir ácido 4-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-benzoico como un sólido cristalino blanco.

MS: m/z (M+) 318

El ácido 4-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-benzoico (34 g, 0.1M) se agitó en cloruro de tionilo (260 ml) con calentamiento suave (40°C, baño de aceite) durante 4 horas. El semisólido residual se diluyó con tolueno y se filtró para producir el producto del título como un sólido blanco.

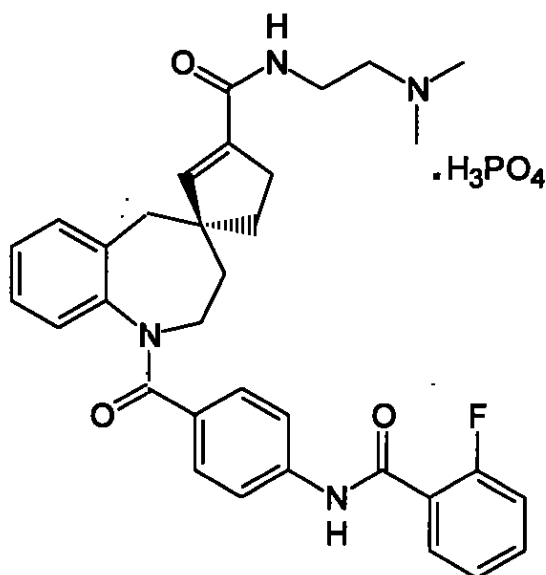
P.f. 148-150°C.

EJEMPLO 10

Fosfato de (1'R)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1-[4-[(2-fluorobenzoyl)amino]benzoyl]-1,2,3,5-tetrahidrospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxamida

5

10



15

Paso A:

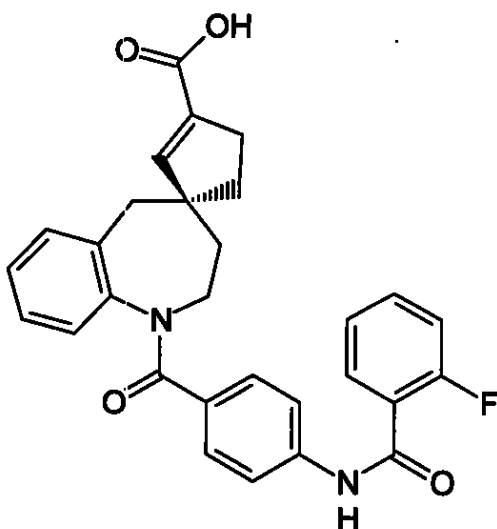
Ácido 4-aminobenzoico (20.0 g, 0.146 moles) se suspendió en tolueno a temperatura ambiente. Se agregó piridina (50.76 g, 0.646 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C y se agregó clorotrimetilsilano (98.0 g, 2.2 moles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de cloruro de 2-fluorobenzoylo (23.14 g, 0.146 moles) en tolueno entonces se agregó durante 15 minutos. La mezcla resultante se agregó a 0°C

durante 1.5 horas. La reacción se templó con ácido clorhídrico acuoso y se diluyó con etanol (100 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se calentó a 85°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado la precipitación de un sólido blanco. El producto sólido se aisló mediante filtración al vacío, se lavó con agua y etanol, y se secó en un horno de vacío para producir ácido 4-(2-fluoro-benzoilamino)-benzoico como un sólido blanco.

El ácido 4-(2-fluoro-benzoilamino)-benzoico sólido preparado como se mencionó anteriormente (127.22 g, 0.105 moles) se suspendió en tolueno (650 ml) a temperatura ambiente. Cloruro de tionilo (1.5 equivalentes molares) y una cantidad catalítica de DMF se agregaron y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora hasta que la suspensión se volvió una solución clara. La solución de reacción se concentró al vacío para producir cloruro de 4-(2-fluoro-benzoilamino)-benzoilo, que se diluyó en diclorometano (350 ml) para el siguiente paso.

Paso B:

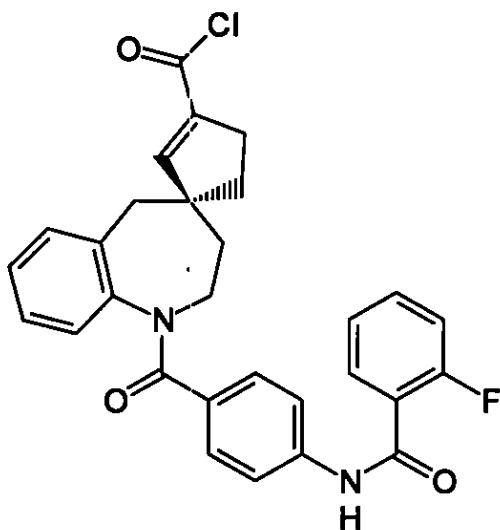
20



En un recipiente de reacción separado, la sal de ácido (1R)-(-)-canforsulfónico del ácido 1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (50.0 g, 0.105 moles) se suspendió en tolueno (450 mL) a temperatura ambiente. Se agregó piridina (6.0 equivalentes mola-
5 res) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla entonces se enfrió a 0°C y se agregó clorotrimetilsilano (3.3 equivalentes mola- res). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. El cloruro de 4-(2-fluoro-benzoilamino)-benzoilo preparado como se mencionó anteriormente (1.0 equivalentes mola- res) se agregó durante 15 minutos. La
10 mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y posteriormente se templó con ácido clorhídrico acuoso (32-34% 40.0 g, 0.42 moles). Los solventes se separaron por destilación a 65°C. Durante la destilación, el producto se precipitó como un sólido blanco. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto sólido resultante, ácido (4R)-1-[4-[(2-fluorobenzoil)amino]benzoil]-
15 1,2,3,4-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico se aisló mediante filtración al vacío, se lavó con agua, se recrystalizó a partir de etanol/H₂O.

Paso C:

5



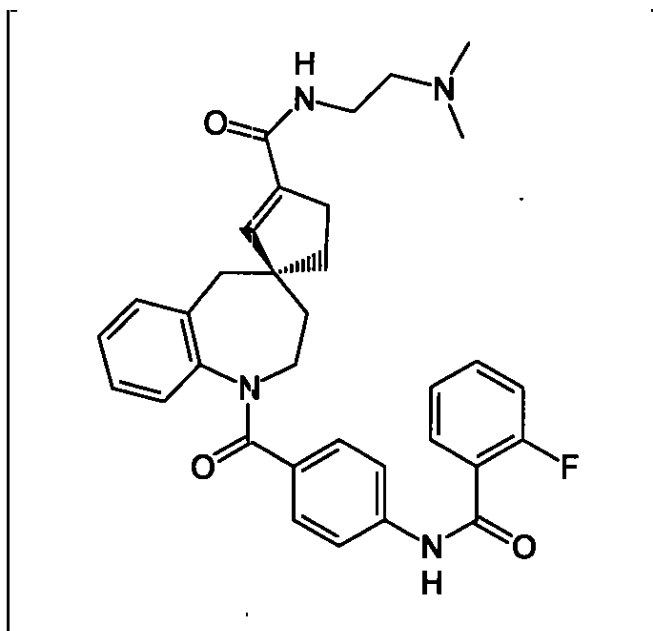
10

El producto sólido preparado como en el paso B anterior (40.0 g, 0.082 moles) se suspendió en tolueno (350 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron cloruro de tionilo (2.0 equivalentes molares) y una cantidad catalítica de DMF y la mezcla se calentó a 100°C durante una hora hasta que la suspensión se volvió una solución clara. El solvente entonces se removió al vacío para producir el producto de cloruro ácido correspondiente, que se diluyó en EtOAc (400 mL) y se utilizó en los pasos subsecuentes sin purificación adicional.

Paso D:

5

10



En un recipiente de reacción por separado, se disolvió N,N'-
dimetiletilendiamina (8.72 g, 0.098 moles) en EtOAc (250 mL) a temperatura
15 ambiente.

Trietilamina (1.3 equivalentes molares) se agregó y la mezcla se
enfrió a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La solución de cloruro ácido
preparada como en el paso C anterior (1.0 equivalentes molares) en EtOAc se
agregó durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1.5
20 horas y posteriormente se templó con ácido clorhídrico acuoso. Las capas se
separaron y la capa orgánica se extrajo una vez con ácido clorhídrico acuoso
(32-34%, 8.98 g, 0.246 moles). La capa acuosa combinada se trató con
solución de hidróxido de sodio acuosa hasta que el valor de pH de la mezcla

8/2
80

se volvió mayor a 10. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (200 mL): La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio (50.0 g). Después de la filtración y la concentración, el producto crudo correspondiente, (4R)-1-[4-[(2-fluorobenzoyl)amino]benzoyl]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxamida, se obtuvo como un sólido blanco mate.

Paso E:

El producto de amina crudo preparado como en el paso D anterior (8.12 g, 0.016 moles) se disolvió en metanol (100 mL) y se calentó a 70°C. Se agregó agua (~1.5 equivalentes molares.). Una solución de ácido fosfórico (0.9 equivalentes molares, con base en la prueba del producto crudo) en metanol se agregó a 70°C durante 30 minutos, seguido por la adición de metil ter-butil éter (200 mL) hasta que la solución se volvió turbia. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la sal de compuesto del título, fosfato de (4R)-1-[4-[(2-fluorobenzoyl)amino]benzoyl]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxamida se precipitó lentamente y se aisló mediante filtración al vacío después de 16 horas a un sólido beige claro.

20 P.f. 148-158°C (descomp.)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ10.50 (s, 1H), 8.1 (br, m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 7.12 (m, 5H), 6.69 (m, 1H), 6.54 (s, 0.6H), 6.14 (s,

43
87

0.4H), 4.73 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 2.80 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.52 (s, 3.6H), 2.45 (m, 2.4H), 1.91 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)

MS (ESI): m/z 555.4 (MH^+)

Análisis elemental para $C_{33}H_{35}FN_4O_3 \cdot H_3PO_4$:

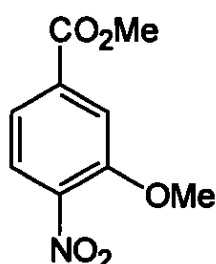
5 Calculado: C, 60.73; H, 5.87; F, 2.91; N, 8.58; P, 4.75

Encontrado: C 59.82; H, 6.13; F, 2.94; N, 8.54; P, 4.57.

EJEMPLO 11

Ester metílico de ácido 3-metoxi-4-nitro-benzoico

10



15

Un matraz de fondo redondo, de 3 cuellos de 5 L ajustado con un agitador superior y un embudo de adición de 250 mL se cargó con ácido 3-hidroxí-4-nitrobenzónico (122 g, 0.66 moles), acetona (grado de reactivo 1.5 L) y K_2CO_3 en polvo (185 g). A esta suspensión agitada se agregó dimetilsulfato (127 mL) gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante

20 18 horas y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida aproximadamente la mitad del volumen (ca 750 mL), se transfirió a una vaso de precipitado 3 L y se agregó agua (1-L) con agitación. El producto

precipitado se recolectó mediante filtración y se secó a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

P.f. 87-88°C

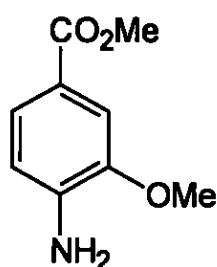
MS (M+H)⁺=212.1

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, J=8.3, 1 H), 7.68 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.90 (s, 3H).

EJEMPLO 12

Ester metílico de ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico

10



15 A una botella de hidrogenación de alta presión Parr de 2 L, (vidrio clasificado en 5.62 Kg/cm²) se cargó Pd/C (10% en peso en carbono, 5 g), EtOAc (800 mL) y éster metílico de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (120.5 g, 0.57 moles). La mezcla de reacción se cargó con H₂ (2.10 Kg/cm²) en un aparato Parr. Se continuó la carga de H₂ cuidadosamente varias veces hasta

20 que la presión permaneció estable. Esto tomó aproximadamente 3 horas. La reacción se agitó durante 0.5 horas adicionales. Después de la hidrogenación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo para disolver algo del

producto precipitado y se pasó directamente a través de una almohadilla pequeña de Celite y se lavó con EtOAc. El solvente se evaporó para producir éster metílico de ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco.

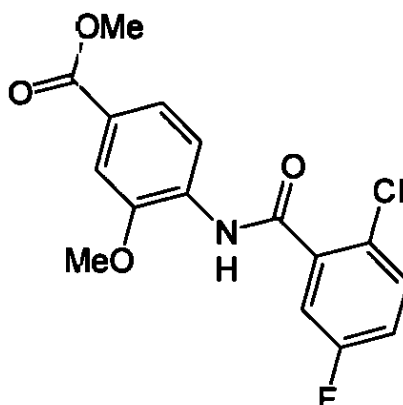
MS (electro aspersión, modo positivo), (M+H)⁺ 182.1

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.90 (s, 3H) 3.86 (s, 3 H).

EJEMPLO 13

10 Ester metílico de ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico

15



20 Un matraz de fondo redondo, de 3 cuellos, de 3 L seco equipado con un termómetro y un embudo de adición se cargó con una solución de éster metílico de ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico (96 g, 0.53 moles, 1.0 equiv.) y Et₃N (88 ml, 0.64 moles, 1.2 equiv.) en CH₂Cl₂ (1.2 L). La solución se enfrió a 0°C mediante un baño con hielo y cloruro de 2-cloro-5-fluoro-benzoilo

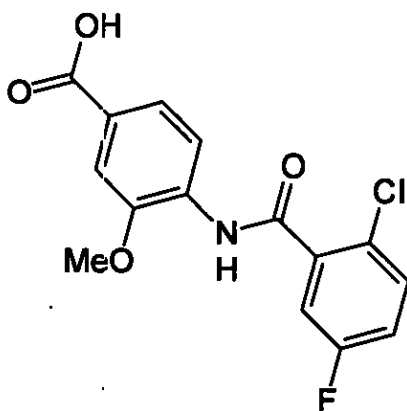
(110 g, 0.57 moles, 1.05 equiv.) se agregó gota a gota durante 40 minutos a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5 horas adicionales. La capa orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para producir éster metílico de ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco.

MS (electro aspersion, modo positivo), (M+H)⁺ 338:0

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.84 (s, 1 H), 8.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.4, 3.0 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1 H) 7.20-7.13 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H).

EJEMPLO 14

Acido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico



LiOH (14.1 g, 0.59 moles, 1.1 equiv.) disuelto en H₂O (200 ml) se agregó gota a gota durante 45 minutos a una solución de éster metílico de ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico (180 g, 0.53 moles,

1 equiv.) en THF (1800 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en agua (ca. 3 L). El sólido insoluble se separó por filtración. Bajo agitación vigorosa, la solución
5 del filtrado acuoso se acidificó con solución acuosa de HCl concentrado (37%) hasta lograr pH<2. El precipitado del sólido blanco resultante se filtró y se lavó con agua. La torta de filtro húmeda entonces se transfirió a un matraz y se secó en un evaporador giratorio bajo vacío a 50°C durante la noche para producir ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico como un
10 polvo blanco fino seco.

MS (electro aspersión, modo negativo), (M-H)⁻ 322.0.

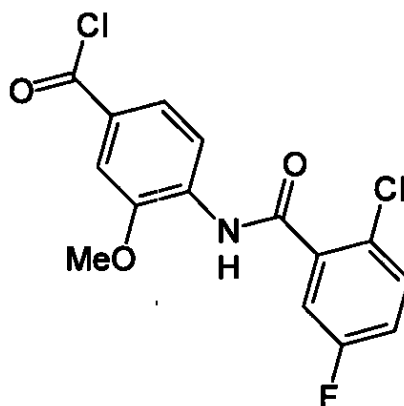
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.90 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.65-7.45 (m, 4 H), 7.45-7.30 (m, 1 H), 3.88 (s, 1 H).

15

EJEMPLO 15

Cloruro de 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoilo

20



Se suspendió el ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico (152 g, 0.45 moles, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1.5 L) y DMF (1 ml) se agregó. Se agregó cloruro de oxalilo (71.6 g, 0.56 moles, 1.2 equiv.) gota a gota durante 30 minutos a 0°C. Después de la adición, se removió el baño frío y la mezcla de reacción además se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. El solvente y cualquier cloruro de oxalilo sin reaccionar se evaporaron para producir un sólido blanco, que además se secó en un evaporador giratorio al vacío a 40°C durante la noche para producir cloruro de 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoilo seco como un sólido blanco.

El compuesto del título se aisló sustancialmente libre de productos secundarios que tienen las posiciones orto y/o para al grupo metoxi halogenado. Los términos "sustancialmente libre de productos secundarios" en este contexto significan que dichos productos secundarios no son detectados por HPLC.

MS (electro aspersión, modo negativo), (M-H)⁻ 339.9

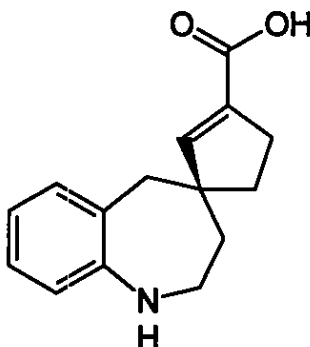
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.97 (s, 1 H), 8.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.6, 3.1 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.6, 4.8 Hz, 1 H) 7.21-7.15 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H).

EJEMPLO 16

Acido (4R)-1.2.3.5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico

5

10



En un matraz de fondo redondo, de 5 L, de 3 cuellos ajustado con un agitador de bomba de aire, se suspendió (4R)-2,3,4,5-tetrahidrobenzazepin-4-spiro-3'-ciclopent-1'-en-carboxilicacid-(1R,4S)-7,7,-
 15 dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]heptano-metansulfonato (500 g, 1.05 moles) en H₂O (2 L) para producir una mezcla de reacción con un pH de aproximadamente 3-4. Con un embudo de adición, la solución de NaHCO₃ acuosa saturada se agregó lentamente a la mezcla hasta un pH 6. CH₂Cl₂ (1 l) entonces se agregó y la mezcla en suspensión se agitó durante 1 hora. Cualquier material de
 20 partida restante en la mezcla entonces se separó por filtración. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 mL). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró para producir

ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico como un sólido gris oscuro.

Al material de partida restante, el procedimiento se repitió de nueva cuenta hasta que todas las sales se convirtieron completamente en
5 ácido libre.

Todo el ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico crudo se combinó, se suspendió en EtOAc/hexanos (1:1) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y posteriormente se filtró para producir ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-
10 benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico como un sólido gris en un rendimiento del 88%.

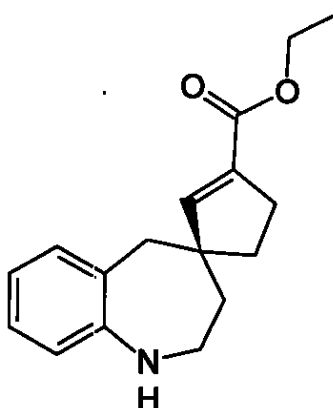
MS (electro aspersion, modo positivo), (M + H)⁺ 244.1.0.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09-7.01 (m, 2H), 6.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.07-3.05
15 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 53.3, 13.64 Hz, 2H), 2.71-2.54 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 4H).

EJEMPLO 17**Ester etílico de ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico**

5

10



En un matraz de fondo redondo, de 3-L, de 3 cuellos ajustado con un termómetro de entrada y agitador de bomba de aire, se formó en suspensión ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (225.0 g, .92 moles) en EtOH (1 L). El matraz entonces se enfrió en un baño con hielo y lentamente se agregó H₂SO₄ (90 g) concentrado mientras se mantenía la temperatura interna entre 15 y 25°C. El baño con hielo se removió después de que la adición se completó y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue 98% completada después de que la mezcla de reacción se calentó durante otros 5 días a 40°C. La mezcla de reacción se concentró a un aceite negro, se diluyó en CH₂Cl₂ (1 L), posteriormente se lavó con H₂O (2 X 500 mL), solución de NaHCO₃ saturada (1 x 1 L) y solución de NaCl saturada (1 x 1 L). La capa

orgánica extraída se secó con Na_2SO_4 , se filtró y concentró para producir éster etílico de ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4*H*-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico como un aceite negro. El éster etílico de ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4*H*-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-

5 carboxílico crudo se purificó mediante cromatografía por filtración (columna de gel de sílice 14 cm OD, 8 cm en altura y se eluyó con 4/1 hexanos/EtOAc). Las fracciones deseadas se combinaron para recuperar el éster etílico de ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4*H*-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico como un aceite rojo oscuro.

10 La cromatografía por filtración se repitió de nueva cuenta y las fracciones que contienen el producto se combinaron para producir el éster etílico de ácido (4*R*)-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4*H*-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico como un aceite amarillo.

MS (electro aspersion, modo positivo), $(M + H)^+$ 272.1.

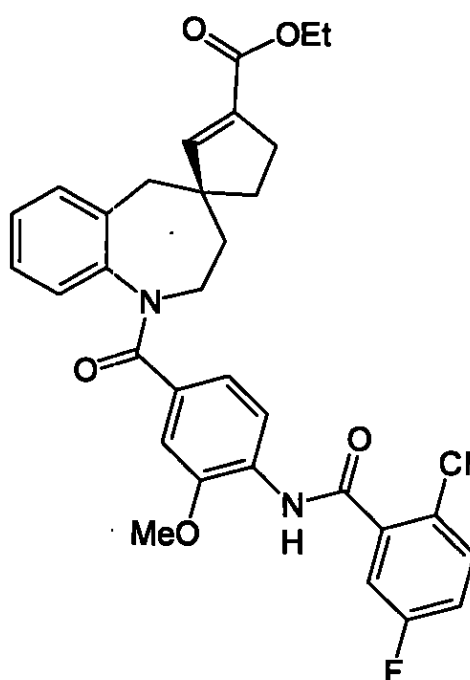
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.01 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 14.4$, 7.3 Hz, 2H), 3.77 (br s, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.01-3.0 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 56.6$, 13.6 Hz, 2H), 2.70-2.53 (m, 2H), 1.91-1.65 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

9/3
CM**EJEMPLO 18**

Ester etílico de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro{4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico

5

10



15

En un matraz de fondo redondo, de 3 L, de un cuello seco ajustado como un agitador de bomba de aire, se combinó éster etílico de ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-{4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (105 g, 0.39 moles) y cloruro de (4-(2-cloro-5-fluoro-benzoyl)amino-3-metoxi-benzoilo (146 g, 0.43 moles) en CH₂Cl₂ (1 L). La mezcla de reacción (suspensión) se enfrió utilizando un baño con hielo a 0°C y se agregó lentamente trietilamina (65 mL; 0.47 moles, 1.2 eq) durante un período de 15 minutos. El baño con hielo se removió y la mezcla de reacción se dejó

20

calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos el análisis de HPLC indicó que se completó la reacción. La mezcla de reacción se templó con H₂O (500 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (1 x 500 mL) y solución de NaCl saturada (1 x 500mL). La

5 capa orgánica extraída se secó con Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado que contiene producto crudo se concentró a aceite y se purificó mediante cromatografía por filtración (columna de gel de sílice: 14 cm OD, 8 cm en altura y se eluyó con 4/1 EtOAc/hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron para producir éster etílico de (4*R*)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoi)amino-3-metoxibenzoil]-

10 1,2,3,5-tetrahidro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico como un aceite naranja.

MS (electroaspersión, modo negativo), (M + H)⁺ 577.0.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 3.0 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.0 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.84 (bd, *J* = 48

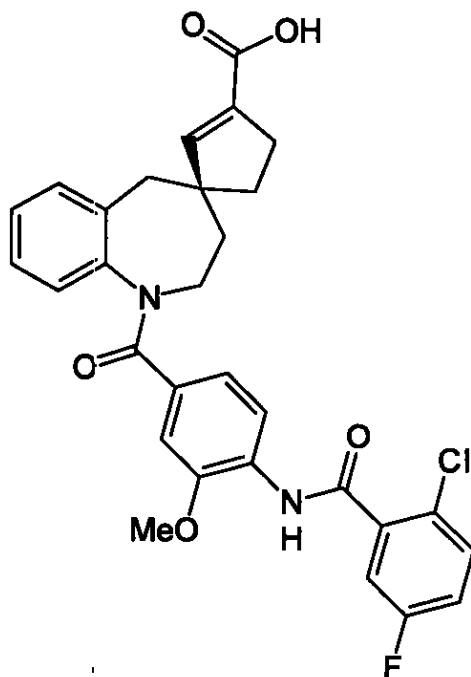
15 Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 13.4, 4.5 Hz, 1H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 3H), 1.34-1.22 (m, 3H).

EJEMPLO 19**Acido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten-3'-carboxílico**

5

10

15



En un matraz de fondo redondo, de 2 L, de un cuello, ajustado con una barra de agitación magnética, se diluyó éster etílico de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten-3'-carboxílico (220.0 g, .38 moles) en EtOH/THF (350 mL/350 mL). Una solución caliente (ca. 60-70°C) de LiOH (13.7 g, 0.57 moles) en H₂O (200 mL) se agregó lentamente gota a gota a una solución durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó y se permitió enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de

96
0A

reacción se concentró a un aceite, se trató con H₂O (1 L), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con EtOAc (1x500 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 1-2 utilizando HCl 3 M posteriormente se extrajo con EtOAc (2x500 mL). La capa orgánica extraída se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida hasta que la precipitación se desarrolló en el matraz. Los sólidos precipitados se trataron con Et₂O/hexanos (600 mL/200 mL) y se agitó durante 2 horas y posteriormente se filtró. Los sólidos filtrados se secaron en una bomba de vacío superior durante la noche en un rotovap (evaporador giratorio) a 60°C para producir el compuesto del título, ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico como un sólido blanco.

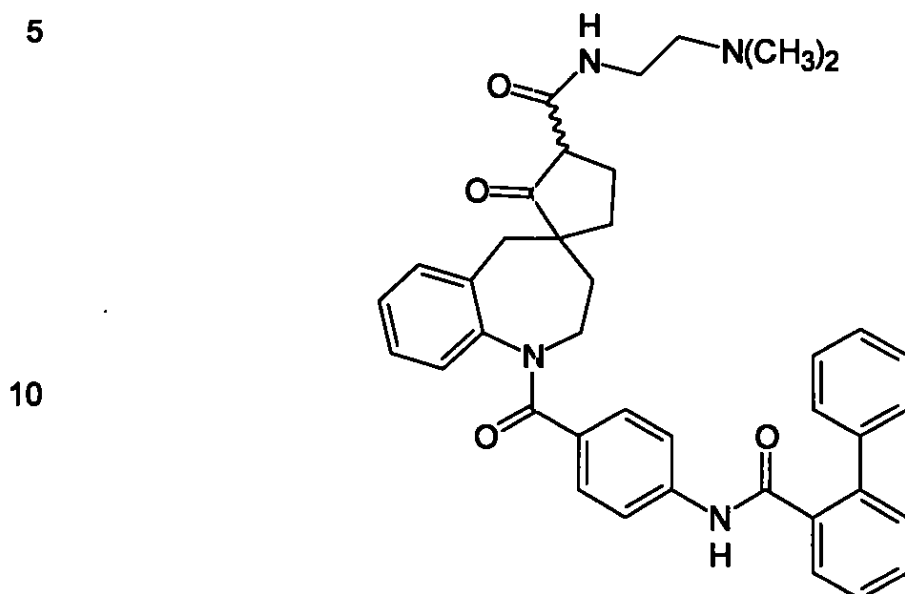
P.f. 178-180°C

MS (electroaspersión, modo negativo), (M⁺Na) 571.0

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.23-7.1 (m, 3H), 7.0 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.86 (bd, J=49.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (dd, J=13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.15-2.96 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.15-2.0 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 2H)

97
05**EJEMPLO 20**

1-[4-[[[1,1'-Bifenil]-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-N-[2-(dimetilamina)etil]-
1,2,3,5-tetrahidro-2'-oxospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-
carboxamida



Paso A: Ester etílico de ácido 4-(3-etoxicarbonil-propil)-5-oxo-1-
(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[blazepin-4-carboxílico

A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-oxo-1H-benzazepin-4-carboxilato (4.67 g, 12.1 mmoles; CAS 54620-98-3; patente de E.U.A. 6,369,110; G. R. Proctor et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1972, 14, 1803-1808) en DMF (24 mL) se agregó K₂CO₃ (25.0 g, 18.1 mmoles). La suspensión resultante se trató con 4-bromobutirato de etilo (1.90 mL, 13.3 mmoles) mientras se agitaba mecánicamente bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se templó mediante la

adición de NCl 1N acuoso (30 mL). Las capas resultantes se separaron y la capa orgánica se extrajo secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (3:7) para producir éster etílico de ácido 4-(3-etoxycarbonil-propil)-5-oxo-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico como un aceite.

Paso B: Ester etílico de ácido 4-(3-etoxycarbonil-propil)-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico

El compuesto preparado como en el paso A anterior, (4.76 g, 9.48 mmoles) se disolvió en 1,2-dicloroetano seco (45 mL), se enfrió a 5°C, y posteriormente se trató con ácido trifluoroacético (1.3 mL), BF₃·Et₂O (1.4 mL), ácido metansulfónico anhidro (3.2 mL) y trietilsilano (5.7 mL). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió a 5°C y se templó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y el extracto de acetato de etilo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío para producir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (17:3) para producir el éster etílico de ácido 4-(3-etoxycarbonil-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico como un aceite incoloro.

9A
02X

Paso C: 1-(4-metilfenil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-2'-oxospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentano]-3'-carboxilato de etilo

El compuesto preparado como en el paso B anterior, (2.43 g, 4.98 mmoles) se disolvió en tolueno (25 mL) y se trató con ter-butóxido de potasio (0.843 g, 7.52 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se templó con HCl 0.5 N acuoso (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). El extracto de acetato de etilo se lavó dos veces con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) para producir 1-(4-metilfenil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-2'-oxospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo como un sólido.

15

Paso D: 1-(4-metilfenil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-2'-hidroxispiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo

El compuesto preparado como en el paso C anterior, (2.10 g, 5.0 mmoles) se disolvió en etanol (20 mL) a temperatura ambiente y se trató con NaBH₄ (0.19 g, 5.0 mmoles), se observó evolución de gas. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, se concentró al vacío, y se diluyó con acetato de etilo. La suspensión resultante se templó cuidadosamente mediante la adición de HCl 1 N acuoso (30 mL) y se agitó durante 5 minutos.

20

1-0
20

Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío para producir 1-(4-metilfenil)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2'-hydroxyspiro[4H-1-benzazepin-4,1'-cyclopentan]-3'-carboxylate de etilo como un sólido blanco.

Paso E: 1-(4-metilfenil)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2'-(ter-butildimetilsililoxy)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-cyclopentan]-3'-carboxylate de etilo

10 El compuesto preparado como en el paso D anterior (0.415 g, 0.94 mmoles) se combinó con 2,6-lutideno (0.657 mL, 5.64 mmoles) en diclorometano seco (10 mL) y se trató con *ter*-butildimetilsilil trifluorometansulfonato (0.648 mL, 2.82 mmoles) mientras se agitaba bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la

15 reacción se templó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (9:1) para producir 1-(4-metilfenil)sulfonyl)-1,2,3,4-

20 tetrahydro-2'-(*ter*-butildimetilsililoxy)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-cyclopentan]-3'-carboxylate de etilo como un jarabe.

+ 161
29

Paso F: 1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililoxi)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo

El compuesto preparado como en el paso E anterior (0.309 g, 0.55 mmoles) se disolvió en metanol anhidro (10 mL) y se combinó con material torneado de magnesio (0.267 g, 11 mmoles) en un tubo sellado y se calentó mientras se agitaba magnéticamente a 65°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un agente de filtración, y se concentró al vacío. El residuo se trituró 3 veces con acetato de etilo y las trituraciones de acetato de etilo combinadas se filtraron a través del agente de filtración. El filtrado se extrajo dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para producir 1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililoxi)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo como un jarabe.

15 Paso G: 1-[4-[(1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililoxi)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato de etilo

A una suspensión de ácido 4-[(1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino benzoico (0.187g, 0.59 mmoles; CAS 168626-74-2; WO 0132639) en diclorometano (2 mL) se agregó *N,N*-dimetilformamida (0.02mL) cloruro de tionilo (0.086 mL, 1.18 mmoles) mientras se agitaba a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 18 horas, la solución resultante se concentró al vacío, se disolvió en tolueno seco, se concentró al vacío, y se

102
100

disolvió en diclorometano (2 mL). La solución resultante de cloruro ácido se agregó gota a gota a una solución del compuesto preparado como en el paso F anterior (0.19 g, 0.47 mmoles), trietilamina (0.41 mL, 2.95 mmoles), y *N,N*-dimetilformamida (0.02mL) en diclorometano (2 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de 72 horas, la mezcla de reacción se templó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (7:3) para producir 1-[4-[(1,1'-bifenil)-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililo)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxilato como un vidrio.

Paso H: Acido 1-[4-[(1,1'-bifenil)-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililo)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxílico

El compuesto preparado como en el paso G anterior (0.250 g, 0.36 mmoles) se combinó con hidróxido de potasio (0.071 g, 1.08 mmoles) en etanol (20 mL) y se calentó a reflujo mientras se agitaba bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en agua, se ajustó a un pH 2 con HCl 1 N acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para producir ácido 1-

103
101

[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililoxi)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxílico como un sólido.

5 Paso I: 1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino]benzoil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililoxi)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxamida

El compuesto preparado como en el paso H anterior (0.234 g, 0.35 mmoles) y *N*-metilmorfolina (0.106 mL, 0.97 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y se trató gota a gota con cloroformiato de isopropilo (0.048 mL, 0.37 mmoles) mientras se agitaba bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, una solución de *N,N*-dimetiletilendiamina (0.062 mL, 0.58 mmoles) y *N*-metilmorfolina (0.106 mL, 0.97 mmoles) en tetrahidrofurano (0.5 mL) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se templó por medio de la adición de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con una gradiente de 0-20% de metanol/NH₄OH (99:1) en diclorometano durante 60 minutos para producir 1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino]benzoil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-(ter-butildimetilsililoxi)spiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxamida como un sólido.

Paso J: 1-[4-[(1,1'-bifenil)-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-hidroxispiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxamida

Una solución del compuesto preparado como en el paso I anterior (0.097 g, 0.13 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano (0.26 mL, 0.26 mmoles) y se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo y el extracto de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, para producir un 1-[4-[(1,1'-bifenil)-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-2'-hidroxispiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxamida cruda como un sólido.

Paso K: 1-[4-[(1,1'-bifenil)-2-ilcarbonil]amino]benzoil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,5-tetrahidro-2'-oxospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxamida

El compuesto crudo del paso J (0.065 g, 0.103 mmoles) se disolvió en diclorometano seco (5 mL) y se trató con periodinano Dess-Martin (0.065 g, 0.15 mmoles) mientras se agitaba a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, la reacción se templó mediante la adición de Na₂S₂O₃ al 20% (p/p) en NaHCO₃ acuoso saturado (total 5 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con

acetato de tilo (15 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuosos saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de capa delgada preparativa en gel de sílice eluyendo con
5 diclorometano/metanol/ NH_4OH (92:7.92:0.08) para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.65 (m, 4H), 2.15-2.60 (traslape m, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.78 (dd, 1H, $J = 12.7, 12.7$ Hz), 3.25-3.70 (traslape m, 3H), 5.13 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz); 6.63 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.90-7.70
10 traslape 16H)

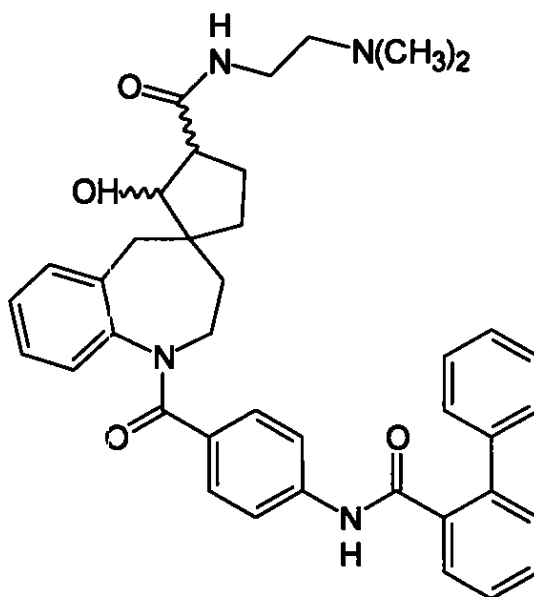
MS (ES) m/z 629 (MH)⁺

EJEMPLO 21**1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino]benzonil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-****1,2,3,5-tetrahidro-2'-hidroxispiro[4H-1-benzazapin-4,1'-ciclopentan]-3'-**

5

carboxamida

10



15

1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)amino]benzonil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,5-tetrahidro-2'-hidroxispiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-3'-carboxamida se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 anterior, con la sustitución de reactivos adecuadamente sustituidos, para producir el producto crudo, que se purificó por medio de cromatografía de capa delgada preparativa en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol//NH₄OH (92:7.92:0.08) para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.30 (m, 1H), 1.30-1.50, (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 2H), 2.20-2.90 (traslape m, 7H), 2.37 (s, 6H), 3.17 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.50-3.95 (traslape m, 3H), 4.95 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz); 6.89 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.70-7.95 (traslape m, 16H)

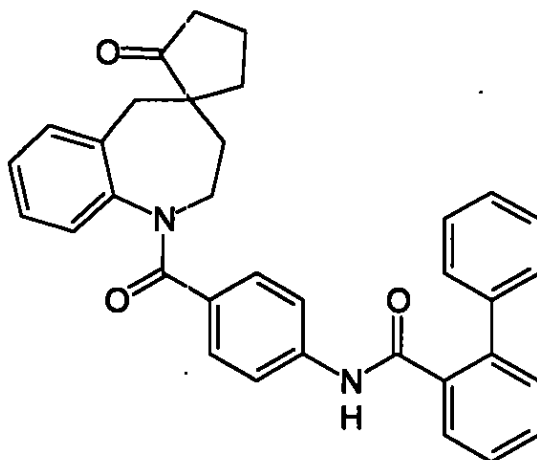
5 MS (ES) m/z 631 (MH) $^+$

EJEMPLO 22

N-[4-[(1,2,3,5-tetrahidro-2'-oxospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-1-il)carbonil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida

10

15



20 Paso A: 1-(4-metilfenil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopent]-2'-ona

El compuesto preparado como en el paso C del ejemplo 20 anterior, (6.70 g, 15.2 mmoles) se combinó con etanol (23 mL), ácido acético (23 mL) y HCl acuoso 6N (23 mL) y se calentó a reflujo mientras se agitaba

durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para producir 1-(4-metilfenil)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahidrospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopent]-2'-ona como un sólido.

5 Paso B: 1,2,3,4-tetrahidrospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopent]-2'-ona

El compuesto preparado como en el paso A anterior (0.50 g, 1.35 mmoles) se disolvió en metanol anhidro (27 mL) y se combinó con material torneado de magnesio (0.656 g, 27 mmoles) y se calentó a reflujo mientras se
10 agitaba magnéticamente bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un agente de filtración, y se concentró al vacío. El residuo se trituró 3 veces con acetato de etilo y las trituraciones de acetato de etilo combinadas se filtraron a través de un agente de filtración. El filtrado se extrajo dos veces con salmuera, se secó
15 sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para producir 1,2,3,4-tetrahidrospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopent]-2'-ona como un sólido.

Paso C: N-[4-[(1,2,3,5-tetrahidro-2'-oxospiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopent]-1-il)carbonyl]fenil]-[1,1'-difenil]-2-carboxamida

20 A una suspensión de ácido 4-[(1,1'-bifenil)-2-ilcarbonyl]amino]benzoico (0.444 g, 1.40 mmoles; CAS 168626-74-2; WO 0132639) en diclorometano (10 mL) se agregó N,N-dimetilformamida (0.1 mL) y cloruro de tionilo (0.204 mL, 2.80 mmoles), mientras se agitaba a

temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 18 horas, la solución resultante se concentró al vacío, se disolvió en tolueno seco, se concentró al vacío, y se disolvió en 10 mL de diclorometano. La solución resultante de cloruro ácido se agregó gota a gota a una solución del
5 compuesto preparado en el paso B anterior (0.295 g, 1.12 mmoles) y trietilamina (0.470 ml, 3.37 mmoles) en diclorometano (10 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se templó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se extrajo con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera,
10 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (11:9) para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.70 (m, 2H), 1.70-2.00, (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 2H), 2.59 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 2.72 (dd, 1H, $J = 13.1$,
15 13.1 Hz), 2.97 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 4.77 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 6.90 – 7.70 (traslape m, 16H)

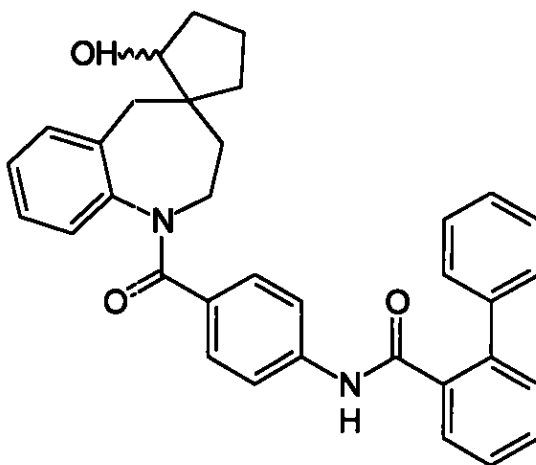
MS (ES) m/z 515 (MH)⁺

EJEMPLO 23

N-[4-[(1,2,3,5-tetrahidro-2'-hidroxispiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-1-il)carbonil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida

5

10



El compuesto preparado del ejemplo 22 arriba (0.025 g, 0.048 mmoles) se disolvió en metanol (1mL) y se trató con borohidruro de sodio (0.010 g, 0.288 mmoles) con agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se separó entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó vía cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol (97.5:2.5) para generar el compuesto de título como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.00-3.60 (traslape m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.60-4.90 (m, 1H); 6.50-6.80 (m, 1H), 6.90-7.70 (traslape m, 16 H).

EM (ES) m/z 517 (MH)⁺

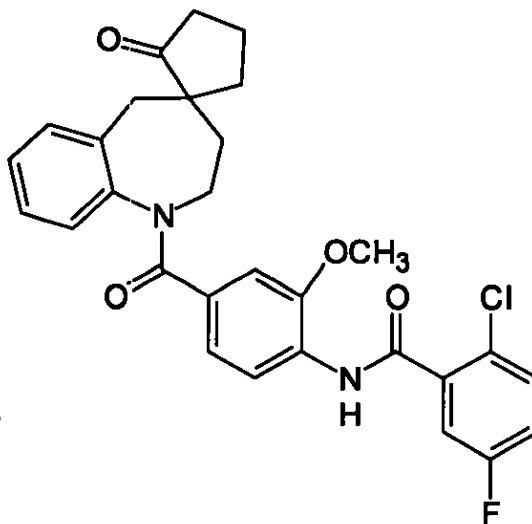
5

EJEMPLO 24

N-[3-metoxi-4-[(1, 2, 3, 5-tetrahidro-2'-oxoespiro[4H-1-benzazepin-4, 1'-ciclopentan]-1-il)carbonil]fenil]-2-cloro-5-fluorobenzamida

10

15



Etapas A: ácido 4-(2-cloro-5-fluorobenzoilamino)-3-metoxibenzoico

Se agitó una suspensión de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (3.15 g, 18.0 mmoles) en cloruro de tionilo (15 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla de reacción, que ahora aparece como una solución, se concentró al vacío y se disolvió en diclorometano (10 mL). La solución resultante de cloruro ácido se añadió gota

1/2
10

a gota a 5°C a una solución de 3-metoxi-4-aminobenzoato de metilo (3.26 g, 18.0 mmoles) y trietilamina (5.0 mL, 36 mmoles) en diclorometano (25 mL) con agitación bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo secuencialmente con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para generar 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxibenzoato de metilo. Este material se suspendió entre tetrahidrofurano/agua (1:1) (40 mL total), se trató con monohidrato de hidróxido de sodio (0.755 g, 18.0 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con KHSO₄ acuoso 1 M y el precipitado resultante se aisló mediante filtrado y se recristalizó a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo para generar ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco.

Etapa B: N-[3-metoxi-4-[(1,2,3,5-tetrahidro-2'-oxoespiro[4H-1-benzazepin-4,1'-ciclopentan]-1-il)]carbonil]fenil]-2-cloro-5-fluorobenzamida

Una suspensión de ácido 4(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-3-metoxi-benzoico, preparado como en la etapa A arriba (1.07 g, 3.31 mmoles) en diclorometano (25 mL) se trató con cloruro de tionilo (25 mL) y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en diclorometano (50 mL). La

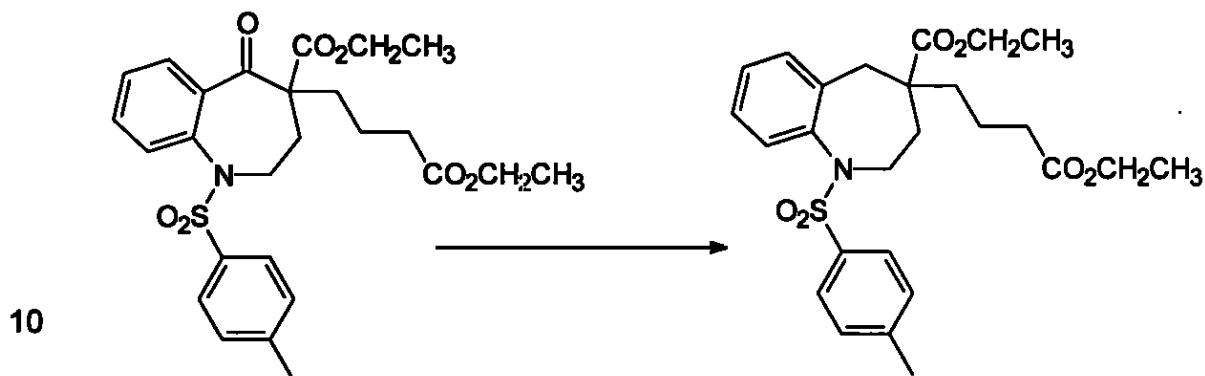
solución resultante de cloruro ácido se añadió gota a gota a 5°C a una solución de compuesto preparado como la etapa B del ejemplo 22 (0.640 g, 2.97 mmoles), trietilamina (2 mL), y *N,N*-dimetilformamida (0.25 mL) en diclorometano (25 mL) con agitación bajo una atmósfera de argón. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se extrajo con KHSO₄ 1 M acuoso, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó vía cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% de metanol en diclorometano durante 60 minutos para generar el compuesto de título como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.65 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.04 (dd, 1H, J= 13.8 Hz), 2.80 (dd, 1H, J= 12.4, 12.4 Hz), 3.30 (d, 1H, J= 13.9 Hz), 3.70 (s, 3H), 5.03 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 6.60-7.30 (traslape m, 7H), 7.70-7.85 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 8.60 (s, 1H)

EM (ES) m/z 521 (MH)⁺

EJEMPLO 25**Ester etílico del ácido 4-(3-etoxicarbonil-propil)-1-(toluen-4-sulfonil)-****2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico**

5



10

Se ejecutaron una serie de experimentos en la conversión de éster etílico del ácido 4-(3-etoxicarbonil-propil)-5-oxo-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico a éster etílico del ácido 4-(3-etoxicarbonil-propil)-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico.

15

Los experimentos se realizaron en un sistema de reactor automatizado utilizando 12 reactores. Los experimentos se completaron de conformidad con el procedimiento general descrito a continuación. Las condiciones experimentales se seleccionaron con base en un diseño algorítmico cuadrático. Los agentes reactivos, incluyen materiales de partida se prepararon al diluir con solvente a la concentración enlistada en el cuadro 1.

20

1/5
1/3

CUADRO 1

Agente reactivo	Concentración
Acido metansulfónico	1.83 mmoles/ml
Acido trifluoroacético	0.93 mmoles/ml
Trifluoruro de boro eterato	0.50 mmoles/ml
Trietilsilano	1.55 mmoles/ml

5

Se disolvieron porciones de éster etílico del ácido 4-(3-
etoxicarbonil-propil)-5-oxo-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b]azepin-4-carboxílico (SM) en diclorometano y trifluorometilbenceno
para producir una solución que contenía 50 mg de SM/ml (0.1 mmoles/ml) de
10 solución. Se colocaron 2 ml de la solución apropiada (0.2 mmoles de SM) en
los reactores individuales y se agitaron durante 5 minutos a 0°C. Se añadieron
las cantidades seleccionadas de ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro
eterato y ácido metansulfónico a cada reacción. La reacción se trató con la
cantidad seleccionada de trietilsilano. La reacción luego se entibió a 23°C, se
15 mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos y se muestreó. La
temperatura se mantuvo a 23°C durante 30 minutos adicionales y luego se
enfrió a 0°C. La temperatura se mantuvo a 0°C hasta que todas las muestras
se pudieron retirar manualmente del equipo.

Las condiciones para cada experimento (incluyen equivalentes
20 de CH₃SO₃H, ácido trifluoroacético (TFA), BF₃•eterato y trietilsilano y el
solvente seleccionado utilizado) se enlistaron en el cuadro 2 a continuación.

1/6
1/4

CUADRO 2

Condiciones experimentales

Prueba #	Eq. CH ₃ SO ₃ H	Eq. TFA	Eq. BF ₃ ·Et ₂ O	Eq. Et ₃ SiH	Solvente
21	5.28	4.65	1.88	8.0	Trifluorometilbenceno
20	5.28	0.93	0.47	5.0	Dicloroetano
17	1.76	2.79	1.88	8.0	Trifluorometilbenceno
16	3.52	0.93	1.88	2.0	Trifluorometilbenceno
2	5.28	4.65	0.47	2.0	Trifluorometilbenceno
1	1.76	0.93	0.47	2.0	Dicloroetano
6	1.76	4.65	1.88	8.0	Dicloroetano
4	1.76	4.65	1.88	2.0	Trifluorometilbenceno
13	1.76	4.65	0.47	5.0	Dicloroetano
18	3.52	4.65	0.47	2.0	Dicloroetano
3	5.28	0.93	1.88	2.0	Dicloroetano
14	3.52	2.79	1.175	2.0	Dicloroetano
2	5.28	4.65	0.47	2.0	Trifluorometilbenceno
12	1.76	0.93	1.88	5.0	Dicloroetano
8	5.28	0.93	1.88	8.0	Dicloroetano
15	1.76	4.65	1.175	8.0	Trifluorometilbenceno
10	3.52	0.93	0.47	5.0	Trifluorometilbenceno
9	1.76	2.79	0.47	5.0	Trifluorometilbenceno
3	5.28	0.93	1.88	2.0	Dicloroetano
7	1.76	0.93	0.47	8.0	Dicloroetano
11	5.28	4.65	1.88	5.0	Dicloroetano
1	1.76	0.93	0.47	2.0	Dicloroetano
5	5.28	4.65	0.47	8.0	Dicloroetano
19	1.76	0.93	1.175	5.0	Trifluorometilbenceno

5

10

15

El estudio como se enlista en el cuadro 2 se completa en dos partes. En el cuadro 3 la distinción entre las dos corridas se hizo al utilizar una "A" después del número de reactor.

Los experimentos individuales se muestrearon y se transfirieron para análisis mediante cromatografía para determinar el porcentaje de rendimiento, y los resultados se enlistan en el cuadro 3. El análisis de toda muestra se realizó en una columna Super ODS utilizando ácido trifluoroacético

20

117
115

al 0.1% en agua/ácido trifluoroacético al 0.1% en gradiente de acetonitrilo a partir de acetonitrilo al 55% a acetonitrilo a 65% en 10 minutos.

CUADRO 3

5

Reactor	Prueba #	% rendimiento	Reactor	Prueba #	% rendimiento
1	21	72	1A	2	1
2	20	86	2A	12	24
3	17	29	3A	8	87
4	16	15	4A	15	1
5	2	36	5A	10	0
6	1	8	6A	9	0
7	6	88	7A	3	55
8	4	16	8A	7	1
9	13	13	9A	11	61
10	18	29	10A	1	0
11	3	80	11A	5	39
12	14	66	12A	19	0

10

EJEMPLO 26

Sal de dietilamina del ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico

15

Una solución de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'carboxílico (1.65 g, 3.01 mmoles) y dietilamina (0.22 g, 3.01 mmoles) en 20 ml de acetato de isopropilo y 1 ml de metanol se calentó a reflujo para destilar y separar metanol. Luego se añadió agua (0.108 g, 6.02 mmoles). La solución transparente se enfrió a 60°C y se precipitó la sal sólida. La solución

20

118
116

resultante luego se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recolectó mediante filtrado y se secó en un horno a vacío a 55°C.

¹H RMN de la sal aislada indicó que la sal tenía una relación molar uno a uno de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5,tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico y dietilamina sin solventes residuales algunos.

¹H RMN (DMSO-*d*⁶) δ 9.76 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.60 a 6.65 (m, 9H), 6.37 y 5.93 (ss, 1H, rotámeros), 4.82-4.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (t, *J*=13.3 Hz, 1H), 3.03 a 2.78 (m, 1H), 2.67 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.75 a 2.33 (m, 3H), 2.08 a 1.80 (m, 2H), 1.73 a 1.33 (m, 2H), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 6H).

p.f.: 159.7-160.4°C

Solubilidad en agua: >10 mg/ml.

Análisis químico para: C₃₄H₃₇ClFN₃O₅·0.2H₂O:

Calculado: C, 65.27; H, 6.03; N, 6.72; F, 3.04; Cl, 5.67; KF, 0.58

Encontrado: C, 65.29; H, 5.69; N, 6.62; F, 3.12; Cl, 5.76; KF, 0.53.

119
118**EJEMPLO 27****Sal de piperazina del ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-****[2]ciclopenten]-3'-carboxílico**

Una solución de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico (2.78 g, 5.06 mmoles) y piperazina (0.22 g, 2.53 mmoles) en 30 ml de acetato de isopropilo y 6 ml de metanol se calentó a reflujo para destilar y separar metanol. Luego se añadió agua (0.091 g, 5.06 mmoles). La solución transparente se enfrió a 72°C y se precipitó la sal sólida. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y el sólido recolectado mediante filtrado y se secó en un horno a vacío a 55°C.

¹H RMN de la sal aislada indicó que la sal estaba en una relación molar de dos a uno de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico y piperazina con un equivalente de 0.36 moles de acetato de isopropilo.

¹H RMN (DMSO-*d*⁶) δ 9.76 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 a 6.68 (m, 9H), 6.52 y 6.02 (ss, 1H, rotámeros), 4.82-4.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (t, *J*=13.3 Hz, 1H), 3.03 a 2.33 (m, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.08 a 1.80 (m, 2H), 1.73 a 1.33 (m, 2H).

P.f.: 159-161°C.

Análisis químico para $C_{32}H_{31}ClFN_3O_5 \cdot 0.36C_5H_{10}O_2 \cdot 0.45H_2O$

Calculado: C, 63.74; H, 5.62; N, 6.60; F, 2.99; Cl, 5.57; KF, 1.28

Encontrado: C, 63.60, H, 5.35; N, 6.51, F, 3.12, Cl, 5.77; KF,

5 1.28.

EJEMPLO 28

**Sal de 1-(2-hidroxietil)pirrolidona del ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-
10 fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-
benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico**

Una solución de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-
metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-
15 3'-carboxílico (2.48 g, 4.51 mmoles) y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (1.04 g, 9.02
mmoles) en 46 ml de acetato de isopropilo y 2 ml de metanol se calentó a
reflujo para destilar y separar el metanol. Luego se añadió agua (0.086 g, 4.51
mmoles). La sal sólida empezó a precipitarse al enfriarse. La solución se
enfrió a la temperatura ambiente y el sólido (2.47 g) se recolectó mediante
20 filtrado.

^1H RMN de la sal aislada indicó que la sal estaba en una relación
molar de uno a uno de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-

121
141

metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina sin solventes residuales algunos.

^1H RMN (CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.57 a 6.67 (m, 9H), 6.44 y 6.12 (ss, 1H, rotámeros), 3.81 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.45 a 2.94 (m, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.20 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.85 a 2.48 (m, 3H), 2.18 a 1.89 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.83 a 1.45 (m, 2H).

p.f.: 187.5-188.4°C

Solubilidad en agua: >20 mg/mL.

Análisis químico para: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{H}_2\text{O}$

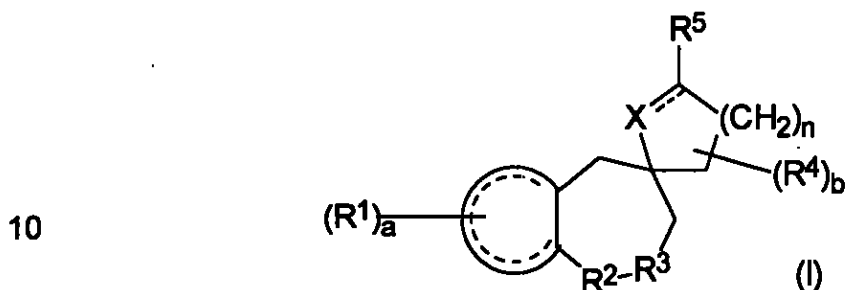
10 Calculado: C, 63.38; H, 6.06; N, 6.16; Cl, 5.20; F, 2.78

Encontrado: C, 63.32; H, 5.57; N, 5.95; Cl, 5.25; F, 3.17.

Aunque la descripción anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la puesta en práctica de la invención abarca
15 todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que vienen a la mente dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde

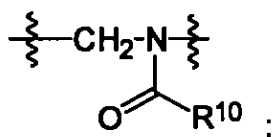


se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

- 15 siempre que el grupo heteroarilo no contenga un átomo de nitrógeno; a es un entero de 1 a 3; R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona; -R²-R³- se selecciona

del grupo que consiste en $\begin{array}{c} \text{---}\xi\text{---N---CH}_2\text{---}\xi\text{---} \\ | \\ \text{O}=\text{C---R}^{10} \end{array}$ y

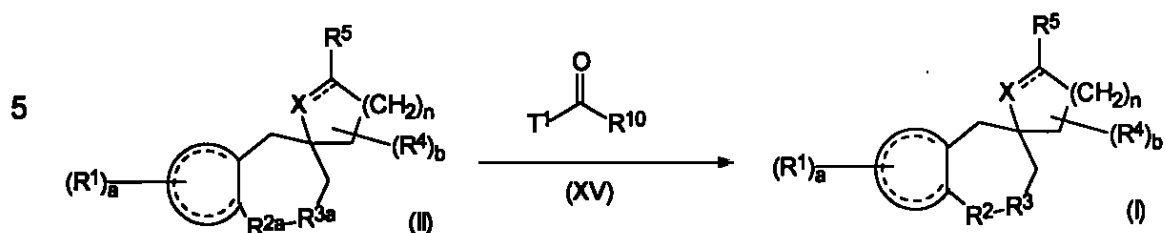
20



R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y $-(B)_{0-1}-G-(E)_{0-1}-(W)_{1-3}$; en donde B se selecciona de $(CH_2)_{1-3}$, NH u O; G se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; E se selecciona de -O-, -S-, -NH-, $-(CH_2)_{0-3}-N(R^{11})C(O)-$ o $-(CH_2)_{0-3}-C(O)NR^{11}-$; en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; cada W se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, amino sustituido, alquiltiofenilo, alquil-sulfóxidofenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; X se selecciona del grupo que consiste en CH, CH_2 , CHOH y C(O); $\equiv$ representa un enlace doble o sencillo; con la condición de que cuando R^1 sea yodo, bromo alquiltio, ariltio, alquilsulfona o arilsulfona, entonces $\equiv$ es un enlace doble; n es un entero de 1 a 3; b es un entero de 1 a 2; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido; R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, aldehído, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, $-(CH_2)_kNZ^1Z^2$ y $-C(O)NZ^1Z^2$; en donde k es un entero de 1 a 4; Z^1 y Z^2 se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido; alternativamente Z^1 y Z^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero,

124
122

racemato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende

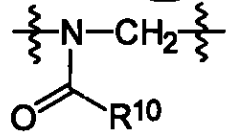


haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en donde $-R^{2a}-R^{2b}$ se
 10 selecciona del grupo que consiste en $-NH-CH_2-NH-$ con un compuesto de
 fórmula (XV) en donde T^1 es Cl, Br o F; en la presencia de una base capaz de
 neutralizar HT^1 ; en un solvente orgánico no alcohólico o una mezcla de un
 solvente orgánico no alcohólico y agua, para generar el compuesto
 correspondiente de fórmula (I).

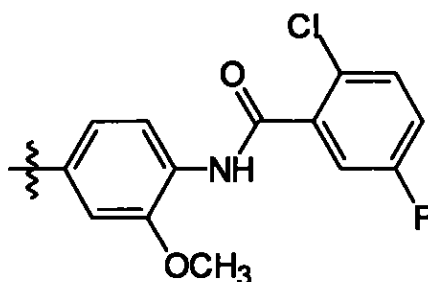
15 2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque T^1 es Cl.

3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque R^5 en el compuesto de fórmula (II) es carboxilo,
 que además comprende proteger el carboxilo al hacer reaccionar el
 20 compuesto de fórmula (II) con TMSCl en sitio.

128
123

4.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque  es fenilo, X es $-\text{CH}_2-$, R^5 es $-\text{CO}_2\text{H}$, n es 1, b es 0, $-\text{R}^2-\text{R}^3-$ es  y R^{10} es

5



10

5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la base capaz de neutralizar HT^1 es una base de amina terciaria orgánica.

6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (II) reacciona con el compuesto de fórmula (XV) en un solvente orgánico no alcohólico.

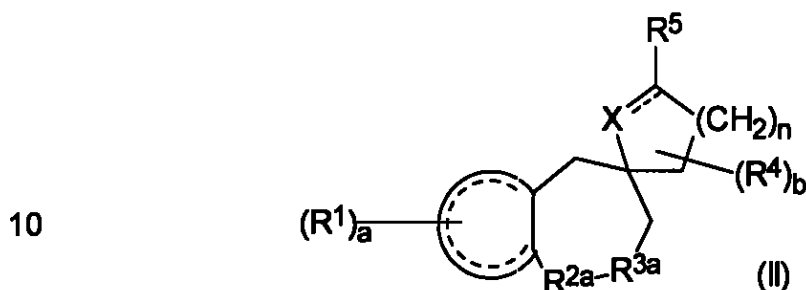
7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque la base de amina terciaria orgánica es piridina y el solvente orgánico no alcohólico es tolueno.

8.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (II) reacciona con el compuesto de fórmula (XV) a una temperatura en la escala de entre alrededor de 0°C y alrededor de temperatura ambiente.

9.- Un compuesto preparado de conformidad con el procedimiento de conformidad con la reivindicación 1.

10.- Un compuesto preparado de conformidad con el procedimiento de conformidad con la reivindicación 4.

5 11.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II)

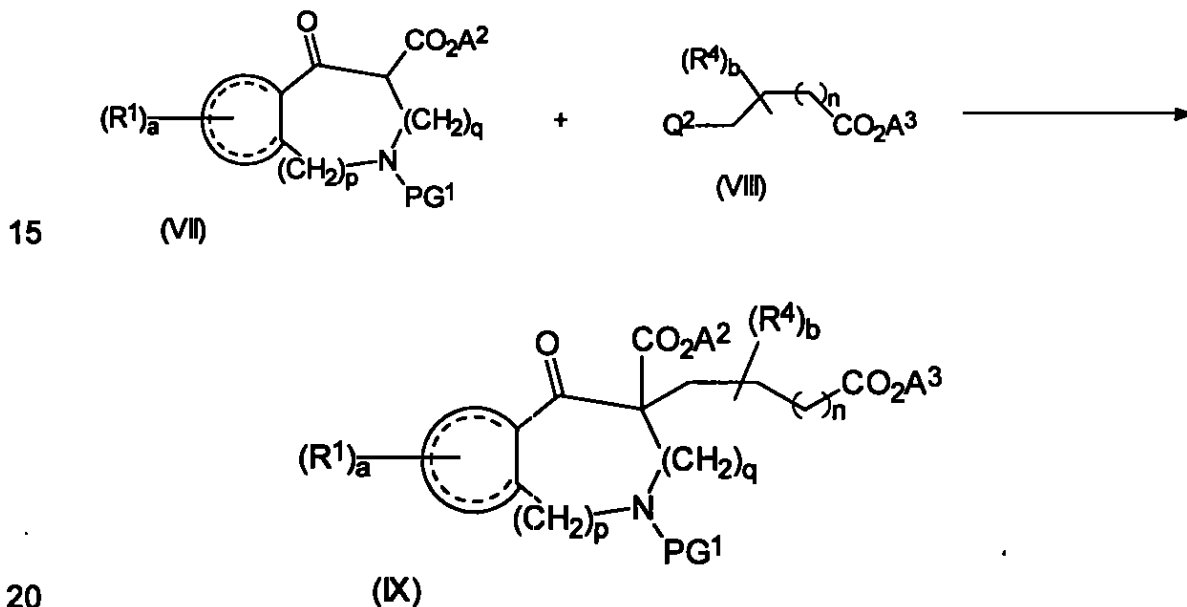


en donde  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo; siempre que el grupo heteroarilo no contenga un átomo de nitrógeno; a es un entero de 1 a 3; R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona; -R²-R³- se selecciona del grupo que consiste en -NH-CH₂- y -CH₂-NH-, -R²ᵃ-R³ᵃ- se selecciona del grupo que consiste en -NH-CH₂- y -CH₂-NH-; X se selecciona del grupo que consiste en CH, CH₂, CHOH y C(O);  representa un enlace doble o sencillo; con la condición de que cuando R¹ sea yodo, bromo alquiltio, ariltio, alquilsulfona o arilsulfona, entonces  es un enlace doble; n es un entero de 1 a 3; b es un entero de 1 a 2; R⁴ se selecciona del grupo que

15

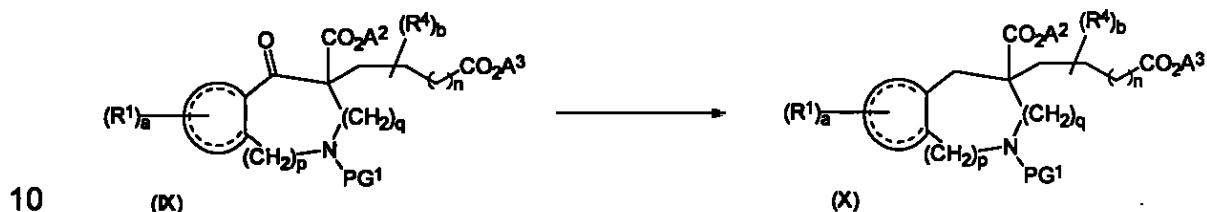
20

consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido; R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, aldehído, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, $-(CH_2)_kNZ^1Z^2$ y $-C(O)NZ^1Z^2$; en donde k es un entero de 1 a 4; Z^1 y Z^2 se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido; alternativamente Z^1 y Z^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende

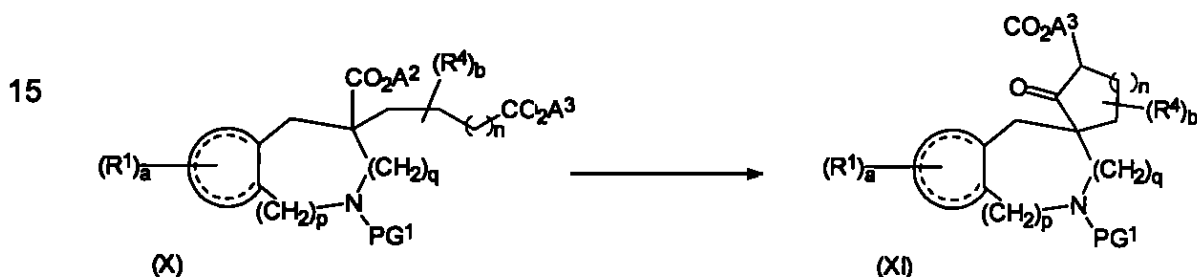


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII), en donde p es un entero de 0 a 1, q es un entero de 1 a 2, con la condición de que cuando p sea 0,

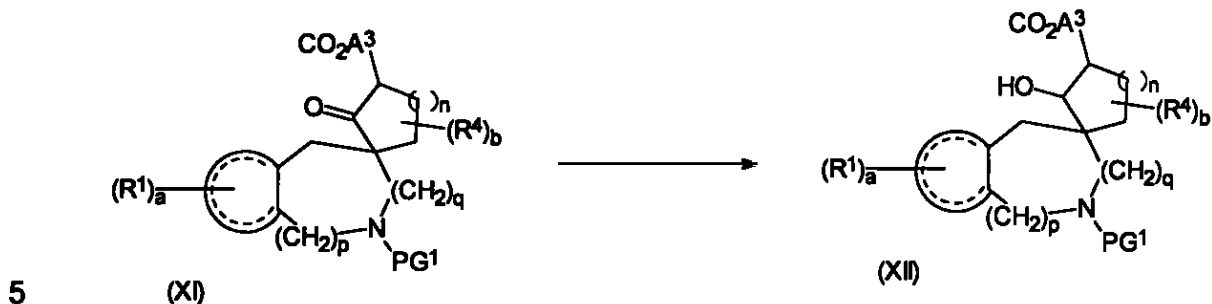
entonces q es 2 y cuando p sea 1 entonces q es 1, PG¹ es un grupo protector de nitrógeno y A² es alquilo inferior; con un compuesto de fórmula (VIII) en donde Q² es un grupo saliente y A³ es alquilo inferior; en presencia de una base capaz de desprotonar un protón alfa a la cetona en el compuesto de fórmula (VII); en un solvente aprótico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX);



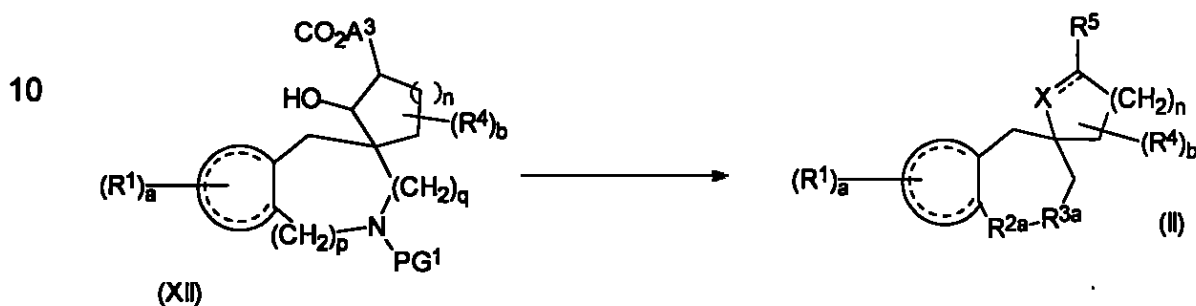
reducir el compuesto de fórmula (IX) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) en presencia de una base capaz de desprotonar un protón alfa al sustituyente CO₂A³; en un solvente orgánico que no evita la desprotonación de un protón alfa al sustituyente CO₂A³, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI);

129
128

reducir el compuesto de fórmula (XI) para generar el compuesto correspondiente de (XII); y



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) para generar el compuesto correspondiente de fórmula (II).

12.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque  es fenilo, X es $-\text{CH}_2-$, R^5 es $-\text{CO}_2\text{H}$, n es 1, b es 0, y $-\text{R}^{2a}-\text{R}^{3a}-$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

13.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque la base capaz de desprotonar un protón alfa a la cetona en el compuesto de fórmula (VII) es una base inorgánica.

14.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque la base inorgánica es K_2CO_3 y el solvente aprótico es DMF.

5 15.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (IX) se reduce al compuesto correspondiente de fórmula (X) al reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con trietilsilano en presencia de una mezcla de TFA, ácido metansulfónico y $BF_3 \cdot \text{eterato}$.

10 16.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque el trietilsilano, TFA, ácido metansulfónico y $BF_3 \cdot \text{eterato}$ están presentes en una relación equivalente molar de 5.0 de trietilsilano a 2.5 TFA a 6.0 de ácido metansulfónico a 1.8 de $BF_3 \cdot \text{eterato}$.

15 17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (IX) se reduce al compuesto correspondiente de fórmula (X) en dicloroetano.

18.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque la base capaz de desprotonar un protón alfa al sustituyente CO_2A^3 es un alcóxido de metal alcalino.

20 19.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el alcóxido de metal alcalino es t-butóxido de potasio y en donde el solvente orgánico que no evita la desprotonación de un protón alfa al sustituyente CO_2A^3 es tolueno.

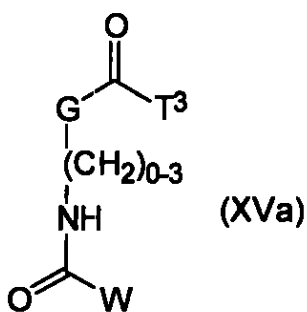
131
129

20.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XI) se reduce al compuesto correspondiente de fórmula (XII) al reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con borohidruro de sodio en etanol.

5 21.- Un compuesto preparado de conformidad con el procedimiento de conformidad con la reivindicación 11.

22.- Un compuesto preparado de conformidad con el procedimiento de conformidad con la reivindicación 12.

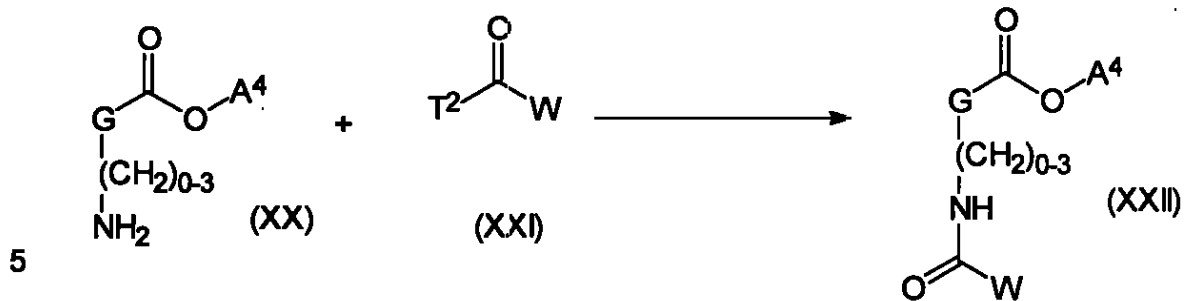
10 23.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XVa)



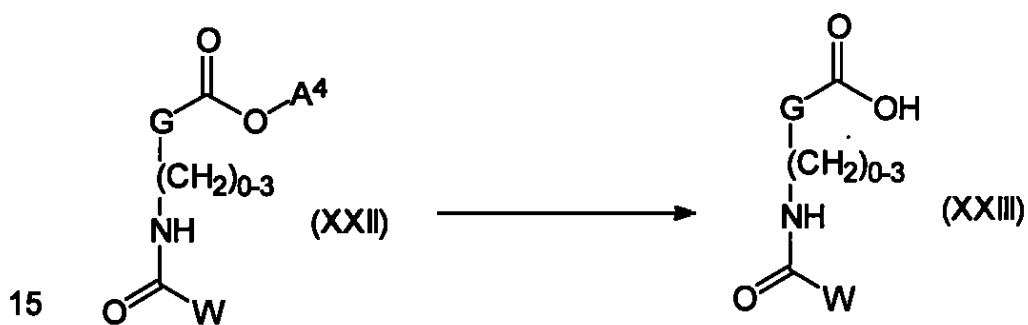
15

en donde T^3 se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br y F; G se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; W se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, amino sustituido, alquiltiofenilo, alquilsulfóxidofenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; que comprende

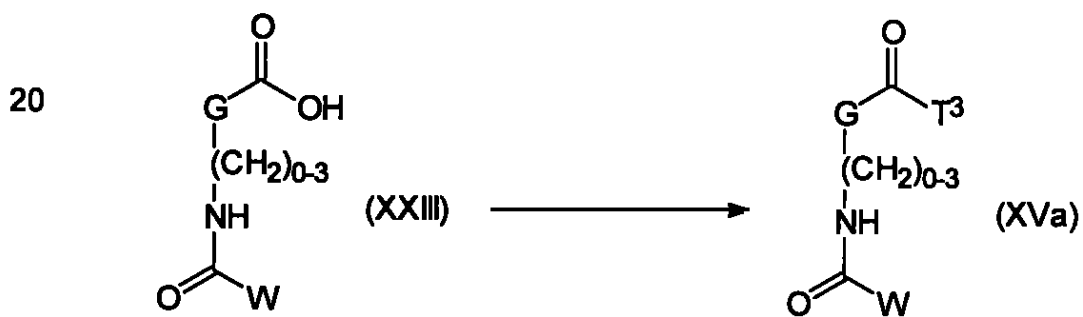
20



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX), en donde A^4 es alquilo inferior con un compuesto de fórmula (XXI) en donde T^2 es Cl, Br o F; en presencia de una base capaz de neutralizar HT^2 ; en un solvente orgánico no
10 alcohólico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXII);



hidrolizar el compuesto de fórmula (XXII) para generar el compuesto
correspondientes de fórmula (XXIII);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un reactivo capaz de convertir el sustituyente de $-\text{CO}_2\text{H}$ con el sustituyente $-\text{C}(\text{O})\text{T}^3$ correspondiente; en un solvente orgánico inerte, para generar el compuesto correspondiente de fórmula (XVa).

5 24.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque T^3 es Cl.

25.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque G es 1-(3-metoxi-fenilo) y W es 1-(2-cloro-5-fluoro-fenilo).

10 26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la base capaz de neutralizar HT^2 es una base de amina terciaria orgánica.

27.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la base de amina terciaria orgánica es
15 trietilamina.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque el solvente orgánico no alcohólico es DCM o acetato de etilo.

29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 28,
20 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XX) reacciona con el compuesto de fórmula (XXI) a una temperatura en la escala de entre alrededor de 0°C y alrededor de temperatura ambiente.

30.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXII) se hidroliza al compuesto correspondiente de fórmula (XXIII) al reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con agua en presencia de base, en un solvente orgánico.

5 31.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque la base es LiOH y el solvente orgánico es THF.

32.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el reactivo capaz de convertir el sustituyente CO_2H al sustituyente C(O)T^3 es cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo.

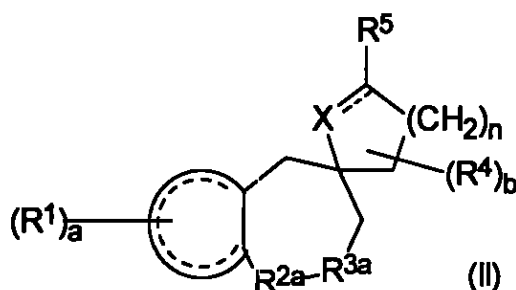
10 33.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIII) reacciona con cloruro de oxalilo a una temperatura en la escala de entre alrededor de 0°C y alrededor de la temperatura ambiente.

34.- Un compuesto preparado de conformidad con el
15 procedimiento de conformidad con la reivindicación 23.

35.- Un compuesto preparado de conformidad con el procedimiento de conformidad con la reivindicación 25.

36.- Un compuesto de fórmula (II)

20





se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo; con la condición de que el heteroarilo no contenga un átomo de nitrógeno; a es un entero de 1 a 3; R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona; R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona; $-R^{2a}-R^{3a}-$ se selecciona del grupo que consiste en $-NH-CH_2-$ y $-CH_2-NH-$; X se selecciona del grupo que consiste en CH, CH_2 , CHOH, y C(O);

--- representa un enlace sencillo o doble, con la condición de que cuando R^1 sea yodo, bromo, alquiltio, ariltio, alquilsulfona o arilsulfona, entonces = es un enlace doble; n es un entero de 1 a 3; b es un entero de 1 a 2; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido; R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, aldehído, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, $-(CH_2)_kNZ^1Z^2$ y $-C(O)NZ^1Z^2$; en donde k es un entero de 1 a 4; Z^1 y Z^2 se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido; alternativamente Z^1 y Z^2 se toman junto con el átomo de N al cual están unidos para formar un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero,

racemato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque  es fenilo, X es $-\text{CH}_2-$, R^5 es $-\text{CO}_2\text{H}$, n es 1, b es 0 y $-\text{R}^{2a}-\text{R}^{3a}-$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque se selecciona de ácido 1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque se selecciona de ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque se selecciona de ácido (4S)-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41.- Un procedimiento para la preparación de ácido (4R)-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico que comprende reaccionar una mezcla racémica de ácido 1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico con ácido (-)-canforsulfónico.

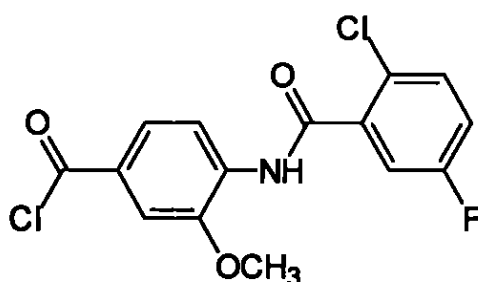
42.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque el ácido (-)-canforsulfónico está presente en una cantidad igual a alrededor de un equivalente.

43.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado además porque el ácido 1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico reacciona con el ácido (-)-canforsulfónico en metanol.

44.- Un procedimiento para la preparación de ácido (4S)-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico que comprende reaccionar una mezcla racémica de ácido 1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico con ácido (+)-canforsulfónico.

45.- Un compuesto de fórmula

15



46.- Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de conformidad con la reivindicación 9.

178
176

47.- Una composición farmacéutica que se hace al mezclar un compuesto de conformidad con la reivindicación 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.

48.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.

49.- Un método para tratar una condición que involucra una mayor resistencia vascular e insuficiencia cardíaca en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 9.

50.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque la condición se selecciona del grupo que consiste en agresión, trastornos obsesivos-compulsivos, hipertensión, dismenorrea, deficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, deficiencia renal, edema, isquemia, apoplejía, trombosis, retención de agua, síndrome nefrítico y lesiones del sistema nervioso central.

51.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque el trietilsilano, $\text{BF}_3 \cdot \text{Eterato}$, TFA, y ácido metansulfónico están presentes en una relación molar de 3.75 trietilsilano a 2.79 $\text{BF}_3 \cdot \text{Eterato}$ a 5.27 TFA a 1.2 de ácido metansulfónico.

52.- Una sal de dietilamina de ácido (4*R*)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-

139
137

benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico, dicho ácido está compuesto por la fórmula (Ia).

53.- La sal de dietilamina de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada además porque la relación de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico a dietilamina es 1:1.

54.- La sal de dietilamina de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada además porque comprende los siguientes picos de difracción de rayos x:

10

15

20

Posición [°2θ]	Separación-d [Å]	Intensidad relativa [%]
12.4469	7.1116	13.10
13.6758	6.4751	15.99
13.9948	6.3283	45.16
16.0254	5.5307	29.23
16.4868	5.3769	15.27
17.1962	5.1567	60.20
17.6157	5.0348	18.08
19.2580	4.6090	10.28
20.2682	4.3815	78.24
20.7710	4.2766	19.85
21.1852	4.1939	50.33
22.4210	3.9654	14.46
23.1866	3.8330	44.46
23.2845	3.8203	50.44
23.7616	3.7447	44.86
24.1721	3.6820	38.54
24.5539	3.6256	13.46
25.4790	3.4960	20.14
26.4543	3.3693	100.00
27.2074	3.2777	47.26
27.6733	3.2236	24.27
29.3616	3.0420	15.82
31.9613	2.7979	10.81
32.3129	2.7683	11.11

140
138

55.- Una sal de piperazina de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico y dicho ácido está compuesto por la fórmula (Ia).

5 56.- La sal de piperazina de conformidad con la reivindicación 55, caracterizada además porque la relación de ácido (4R)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-metoxibenzoyl]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico a piperazina es 2:1.

10 57.- La sal de piperazina de conformidad con la reivindicación 56, caracterizada además porque comprende los siguientes picos de difracción de rayos X:

15

20

Posición [°2θ]	Separación-d [Å]	Intensidad relativa [%]
13.5395	6.5400	21.78
14.8734	5.9564	25.04
15.4039	5.7524	12.84
15.8609	5.5877	52.16
16.5948	5.3421	15.00
18.5405	4.7857	31.72
19.1470	4.6355	92.10
19.6968	4.5073	55.49
20.1348	4.4102	68.92
20.7233	4.2863	12.82
21.3009	4.1714	10.41
22.1553	4.0124	17.97
22.8971	3.8841	29.11
23.9903	3.7095	24.43
24.7862	3.5907	27.08
25.8556	3.4460	100.00
26.5390	3.3587	40.92
27.1754	3.2815	41.38
27.5201	3.2412	40.85
28.9219	3.0872	26.04
30.0687	2.9720	14.28
31.6571	2.8264	10.40
26.4543	3.3693	100.00
33.5897	2.6681	10.85

1A
139

58.- Una sal de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina del ácido (4*R*)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico, dicho ácido está compuesto por
5 la fórmula (Ia).

59.- La sal de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina de conformidad con la reivindicación 58, caracterizada además porque la relación de ácido (4*R*)-1-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)amino-3-metoxibenzoil]-1,2,3,5-tetrahidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,1'-[2]ciclopenten]-3'-carboxílico a 1-(2-hidroxietil)pirrolidina es
10 1:1.

60.- La sal de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina de conformidad con la reivindicación 59, caracterizada además porque comprende los siguientes picos de difracción de rayos X:

15	Posición [°2θ]	Separación-d [Å]	Intensidad relativa [%]
	12.4052	7.1353	35.63
	14.5331	6.0950	27.39
	15.8254	5.6001	100.00
	16.1407	5.4914	25.15
	17.0466	5.2016	10.01
	17.5261	5.0604	36.71
	18.8205	4.7151	33.63
	19.3437	4.5888	10.85
	19.6767	4.5119	16.22
	20.0173	4.4358	17.78
	20.4608	4.3407	29.62
20	20.6769	4.2958	23.59
	21.7248	4.0909	16.51
	22.1398	4.0152	21.99
	22.6780	3.9211	86.85
	23.3486	3.8100	56.43
	23.9247	3.7195	75.49
	24.4967	3.6339	36.16
	25.0891	3.5495	24.11
	25.3622	3.5119	36.04
	27.6456	3.2268	17.69
	29.1634	3.0622	31.69
	32.5468	2.7512	13.63
	33.3510	2.6867	10.68

61.- Un procedimiento para preparar la sal de la reivindicación 52, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con dietilamina y separada dicha sal.

5 62.- Un procedimiento para preparar la sal de la reivindicación 55, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con piperazina y separada dicha sal.

 63.- Un procedimiento para preparar la sal de la reivindicación 58, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con 1-(2-
10 hidroxietil)pirrolidina y separada dicha sal.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2058PCT
I	Title of Invention	PROCESS FOR THE PREPARATION OF NONPEPTIDE SUBSTITUTED SPIROBENZOAZEPINE DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	(732) 524-1513
II-9	Facsimile No.	(732) 524-5008
II-10	e-mail	jtimoned@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DENG, Xiaohu
III-1-5	Address:	8219 Bryn Glen Way San Diego, California 92129 United States of America
III-1-6	State of nationality	CN
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	KENNEY, Birdella
III-2-5	Address:	202 Signal Hill Court North Wales, Pennsylvania 19454 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LIANG, Jimmy T.
III-3-5	Address:	13729 Tradition Street San Diego, California 92128 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MANI, Neelakandha
III-4-5	Address:	13109 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-4-6	State of nationality	IN
III-4-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	VILLANI, Frank J.
III-5-5	Address:	2 Pinewood Lane Perkasie, Pennsylvania 18944 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	ZHANG-PLASKET, Fan
III-6-5	Address:	1726 North Hills Ave. Willow Grove, Pennsylvania 19090 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	ZHONG, Hua
III-7-5	Address:	1625 Holly Hill Lane Maple Glen, Pennsylvania 19002 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-1513
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-5008
IV-1-5	e-mail	jtimoned@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200

PCT REQUEST

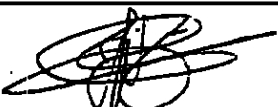
Original (for SUBMISSION)

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent	
IV-2-1	Name(s)	JUANOS I TIMONEDA, Jesus (43,332)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	17 June 2003 (17.06.2003)	
VI-1-2	Number	60/479,515	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	61	-
IX-3	Claims	18	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	105	

146
144

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-1-2	Name of signatory	Jesus Juanos i Timoneda (43332)
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-8	Applicant's or agent's file reference	PRD2058PCT
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 1920
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134
12-4	Remaining sheets	75
12-5	Additional amount (X) 12	
12-6	Total additional amount I2	900
12-7	I1 + I2 = I	2034
12-12	EASY Filing reduction R	-81
12-13	Total international filing fee (I+R) I	⇒ 1953
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-16	Fee per document (X) 20	
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 4193
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD2058/JJ1T
12-22	Date	16 June 2004 (16.06.2004)
12-23	Name and signature	Jesús Juanos i Timoneda (43332) 

149
P. 17

Novel spirobenzazepine compounds, novel processes for the preparation of nonpeptide substituted spirobenzazepine derivatives, and novel processes for the preparation of intermediates in the preparation of such derivatives. Novel intermediates in the preparation of nonpeptide substituted spirobenzazepine derivatives.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



150
148

(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000819 A1

(51) International Patent Classification⁷:
C07C 233/87, A61P 9/00, A61K 31/55

C07D 223/32,

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2004/019951

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

(22) International Filing Date: 16 June 2004 (16.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/479,515 17 June 2003 (17.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DENG, Xiaohu
[CN/US]; 8219 Bryn Glen Way, San Diego, CA 92129
(US). KENNEY, Birdella [US/US]; 202 Signal Hill
Court, North Wales, PA 19454 (US). LIANG, Jimmy, T.
[US/US]; 13729 Tradition Street, San Diego, CA 92128
(US). MANI, Neelakandha [IN/US]; 13109 Russet Leaf
Lane, San Diego, CA 92129 (US). VILLANI, Frank, J.
[US/US]; 2 Pinewood Lane, Perkasi, PA 18944 (US).
ZHANG-PLASKET, Fan [US/US]; 1726 North Hills
Ave., Willow Grove, PA 19090 (US). ZHONG, Hua
[US/US]; 1625 Holly Hill Lane, Maple Glen, PA 19002
(US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/000819 A1

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF NONPEPTIDE SUBSTITUTED SPIROBENZOAzepine DERIVATIVES

(57) Abstract: Novel spirobenzazepine compounds, novel processes for the preparation of nonpeptide substituted spiroben-
zazepine derivatives, and novel processes for the preparation of intermediates in the preparation of such derivatives. Novel
intermediates in the preparation of nonpeptide substituted spirobenzazepine derivatives.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/019951

151
149

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALBRIGHT J D ET AL: "5-Fluoro-2-methyl-N-(4-(5H-pyrrolo(2,1-c)-(1,4)benzodiazepin-10(11H)-ylcarbonyl)-3-chlorophenyl)benzamide (VPA-985): An orally active arginine vasopressin antagonist with selectivity for V2 receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, no. 14, 2 July 1998 (1998-07-02), pages 2442-2444, XP002219625 ISSN: 0022-2623 procedure B page 2442	23-35
X	OHTAKE Y ET AL: "Novel Vasopressin V2 Receptor-selective Antagonists, Pyrrolo'2,1-a!quinoxaline and Pyrrolo'2,1-c!'1,4!benzodiazepine Derivatives" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 7, no. 6, 1999, pages 1247-1254, XP002225041 ISSN: 0968-0896 Intermediates 4-(4'-methyl-2-biphenylcarboxamido)benzoyl chloride and 4(2-phenylbenzoylamino)benzoyl chloride cited e.g. in schemes 2 and 3	34

152
150

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/019951

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202531	A	10-01-2002	
		AU 7178001 A	14-01-2002
		BR 0112372 A	22-07-2003
		CA 2413945 A1	10-01-2002
		CN 1449386 T	15-10-2003
		EP 1307430 A1	07-05-2003
		HU 0301590 A2	29-09-2003
		JP 2004502677 T	29-01-2004
		NO 20030028 A	03-03-2003
		WO 0202531 A1	10-01-2002
		US 2003045517 A1	06-03-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/019951

153
151

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 49 and 50 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/019951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/32 C07C233/87 A61P9/00 A61K31/55

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)

IPC 7 C07D C07C A61P A61K

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI 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 02/02531 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 10 January 2002 (2002-01-10) claims and scheme 3 page 27 -/-	1-10, 21, 22, 36, 46-50

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

10/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gregoire, A



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/479,515	06/17/2003		210	PRD-2058			

000027777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

JUL 30 2004

J&J PAT. DKT. SECTION

CONFIRMATION NO. 9961

CORRECTED FILING RECEIPT

00000000013381077

Date Mailed: 07/28/2004

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Xiaohu Deng, San Diego, CA;
Birdella Kenney, North Wales, PA;
Neelakandha Mani, San Diego, CA;
Jimmy T. Liang, San Diego, CA;
Frank J. Villani, Perkasie, PA;
Fan Zhang-Plasket, Willow Grove, PA;
Hua Zhong, Maple Glen, PA;

If Required, Foreign Filing License Granted: 07/11/2003

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Process for the preparation of nonpeptide substituted spirobenzazepine derivatives

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER

186
159

**Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

Folio 1574 158
targeter

A

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha: