

01



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-33248

TITULO: COMPUESTOS Y METODOS PARA EL TRATAMIENTO DE
DISLIPIDEMIA.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Abril 5 de 2006

55

06/32



OLARTE RAIS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 08-033248-00000-0000 Fax: 2020-04-05 16:03:16
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYI Eya 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 480

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL : 08-03-2006

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>ELI-LILLY AND COMPANY</u>		IDENTIFICACIÓN
	Dirección: <u>Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E.U.A.</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución: <u>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>CARLOS R. OLARTE</u>		IDENTIFICACIÓN
	Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 N°. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.782.747 Btá TP 74.295</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>		
	Dirección: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2004/030907</u>		Fecha <u>Octubre 7, 2004</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2005/037796</u>		Fecha <u>Abril 28, 2005</u>	
6 Título (54) <u>COMPUESTOS Y METODOS PARA EL TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 223/16, A61K 31/55, A61P 3/06, 9/10, C07D 403/04, 403/12, 223/14, 223/32, 225/06, 405/12, 405/06, 413/0, 491/04</u>			
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Octubre 8, 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/509.736</u>
9 Comprobante de pago No. <u>06-26.001</u>		Fecha <u>Abril 4 de 2006</u>	

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/030907

GUOQING CAO

12559 Pebble Knoll Way
Carmel, Indiana 46033
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ANA MARIA ESCRIBANO

Avda. Industria, 30
28108 Alcohendas-Madrid
España
Nacionalidad: Española

MARIA CARMEN FERNANDEZ

Avda. Industria, 30
28108 Alcolbeudas-Madrid
España
Nacionalidad: Española

TODD FIELDS

7726 Heatherdown Court
Indianápolis, Indiana 46259
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DOUGLAS LINN GERNERT

10922 Limbach Court
Indianápolis, Indiana 46236
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

CHRISTOPHER LAWRENCE CIOFFI

1056 Spring Avenue Ext.
Troy, New York 12180
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ROBERT JASON HERR

248 New Salem South
Voorheesville, New York 12186
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

NATHAN BRYAN MANTLO

7325 East County Road 800 North
Brownsburg, Indiana 46112
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4

EVA MARIA MARTIN DE LA NAVA
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas-Madrid
España
Nacionalidad: Española

ANA ISABEL MATEO HERRANZ
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas-Madrid
España
Nacionalidad: Española

DANIEL RAY MAYHUGH
9681 Troon Court
Carmel, Indiana 46032
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

XIAODONG WANG
14066 Honey Tree Drive
Carmel, Indiana 46032
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-032248-00000-0000 Fec: 2006-04-05 18:03:15
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/II Eje 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 499

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 26,001
FECHA : ABRIL 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156209	04/04/2006	7,609,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

ENTAC
IV



•

1

- 1

C

- 5

✱

Th

C

CORPO NOTARIA
COPIA DE ESTE
DOCUMENTO CON EL
QUE SE VA A LA VISTA
3 NO 2084
DIRECCION DE DICCIONARIO
DE DICCIONARIO
NOTARIAL EN LA CIUDAD DE NAHARRA
NOTARIAL ONCE (11) E.
Helen Vera

M

M
Free

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

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

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

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

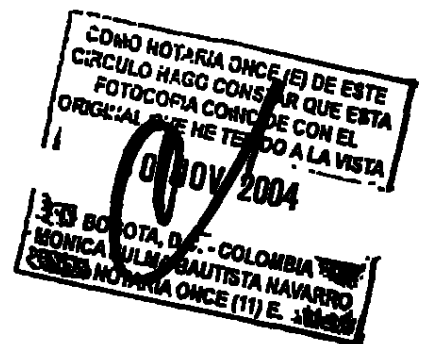
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-65 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

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

Poder

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciliado en

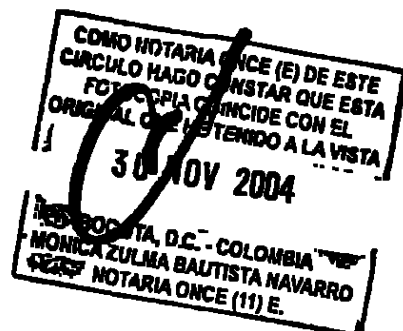
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

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

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

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





Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

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

Certified

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



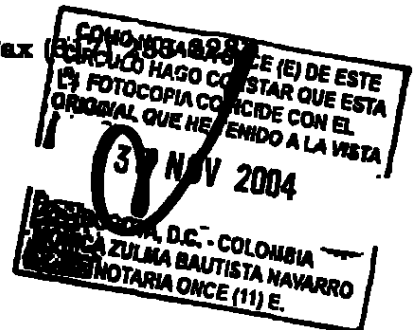
10. Signature:


Todd Rokita

Indiana Secretary of State

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

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 232-6532



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FREEMAN, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-6200
Fax: +57-1 838-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, /
/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

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

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

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

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

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):



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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

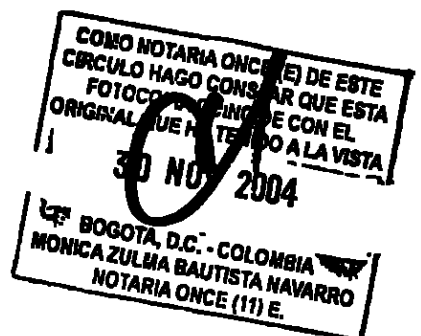
de

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/037796 A1

(51) International Patent Classification: C07D 223/16,
A61K 31/55, A61P 3/06, 9/10, C07D 403/04, 403/12,
223/14, 223/32, 225/06, 405/12, 405/06, 413/04, 491/04

(21) International Application Number:
PCT/US2004/030907

(22) International Filing Date: 7 October 2004 (07.10.2004)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Date: 8 October 2003 (08.10.2003) US
60/509,736

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

(72) Inventors: and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CAO, Guoqing
[US/US]; 12559 Pebble Knoll Way, Carmel, IN 46033
(US); ESCRIBANO, Ana Maria [ES/ES]; Lilly, S. A.,
Avda. Industria, 30, E-28108 Alcobendas-Madrid (ES);
FERNANDEZ, Maria Carmen [ES/ES]; Lilly, S. A.,
Avda. Industria, 30, E-28108 Alcobendas-Madrid (ES);
FIELDS, Todd [US/US]; 7726 Heatherdown Court,
Indianapolis, IN 46259 (US); GERNERT, Douglas,
Linn [US/US]; 10722 Limbach Court, Indianapolis,
IN 46236 (US); GIOFFI, Christopher, Lawrence
[US/US]; 1056 Spring Avenue Ext., Troy, NY 12180 (US);
HERR, Robert, Jason [US/US]; 248 New Salem South,
Voorheesville, NY 12186 (US); MANTLO, Nathan,
Bryan [US/US]; 7325 East County Road 800 North,
Brownsville, IN 46112 (US); MARTIN DE LA NAVA,

Eva, Maria [US/ES]; Lilly, S. A., Avda. Industria, 30,
E-28108 Alcobendas-Madrid (ES); MATRO HERRANZ,
Ana, Isabel [ES/ES]; Lilly, S. A., Avda. Industria, 30,
E-28108 Alcobendas-Madrid (ES); MAYHUGH, Daniel,
Ray [US/US]; 9681 Troon Court, Carmel, IN 46032 (US);
WANG, Xiaodong [CN/US]; 14066 Honey Tree Drive,
Carmel, IN 46032 (US).

(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, GR, GU, HT, 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.

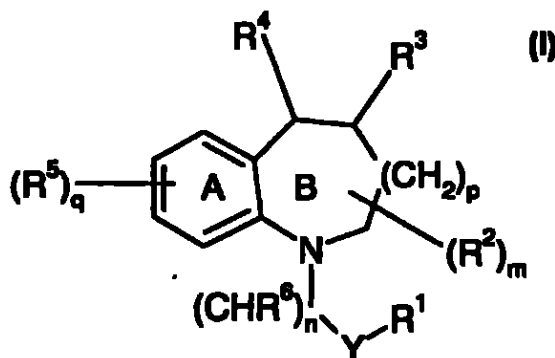
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, GR, GU, HT, 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,

(Continued on next page)

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING DYSLIPIDEMIA



(57) Abstract: Compounds of formula I wherein n, m,
p, q, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are as defined herein
and their pharmaceutical compositions and methods of
use are disclosed as useful for treating atherosclerosis
and its sequelae.

WO 2005/037796 A1



TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LJ, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AI, 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, LY, 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, SI,

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LJ, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

- with international search report

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

13

-1-

COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING DYSLIPIDEMIA

FIELD OF THE INVENTION

The current invention relates to the fields of medicinal organic chemistry, pharmacology, and medicine. Further, the current invention relates to a group of compounds that demonstrate utility for treating pathological states due to dyslipidemia

BACKGROUND OF THE INVENTION

Coronary heart disease (CHD) is one of the major causes of morbidity and mortality worldwide. Despite attempts to modify risk factors such as obesity, smoking, lack of exercise, and treatment of dyslipidemia with dietary modification or drug therapy, CHD remains the most common cause of death in the U.S. Over 50% of all CHD deaths are due to underlying atherosclerotic coronary heart disease.

Dyslipidemia is a major risk factor for CHD. Low plasma levels of high density lipoprotein (HDL) cholesterol with either normal or elevated levels of low density (LDL) cholesterol is a significant risk factor for developing atherosclerosis and associated coronary artery disease in humans. Indeed, several studies on lipoprotein profiles of CHD patients have shown that about 50% of the CHD patients have cholesterol levels that are considered to be in the normal range (<200 mg/dl). Furthermore, these studies found low HDL cholesterol in about 40% of the normo-cholesterolemic CHD patients as compared to the general population reported in the National Health and Nutrition Examination Survey. Since low levels of HDL cholesterol increase the risk of atherosclerosis, methods for elevating plasma HDL cholesterol would be therapeutically beneficial for the treatment of cardiovascular disease including, but not limited to, atherosclerosis, CHD, stroke, and peripheral vascular disease.

Cholesterol ester transfer protein (CETP) is a 74 KD glycoprotein that facilitates the exchange of cholesterol esters in HDL for triglycerides in triglyceride-rich lipoproteins (A. R. Tall et. al., (1999) 1999 George Lyman Duss Memorial Lecture: Lipid transfer proteins, HDL metabolism and atherogenesis. *Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* 20:1185-1188.). The net result of CETP activity is a lowering of HDL cholesterol and an

14

-2-

increase in LDL cholesterol. This effect on lipoprotein profile is believed to be proatherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD. Niacin can significantly increase HDL, but has serious toleration issues that reduce compliance. Currently marketed fibrates and HMG CoA reductase inhibitors raise HDL cholesterol only modestly (~10-12%). As a result, there is a significant unmet medical need for a well-tolerated agent which can significantly elevate plasma HDL levels, thereby reversing or slowing the progression of atherosclerosis.

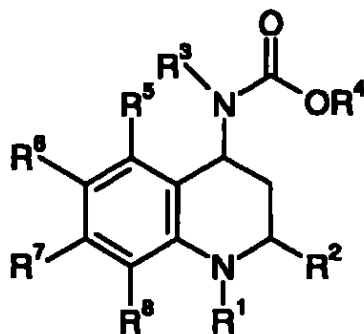
CETP is expressed in multiple tissues and secreted into plasma, where it associates with HDL (X.C. Jiang et. al., (1991) Mammalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA. *J. Biol. Chem.* 266:4631-4639). Humans and monkeys, which express CETP, have relatively low HDL cholesterol, whereas mice and rats do not express CETP and carry nearly all their cholesterol in HDL. Further more, transgenic expression of CETP in mice results in significantly reduced HDL cholesterol levels and developed severe atherosclerosis compared to control mice (K.R. Marotti et. al., (1993) Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature*:364, 73-75). Expression of human CETP in Dahl salt-sensitive hypertensive rats led to spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival (V.L.M. Herrera et. al., (1999) Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. *Nature Medicine*: 5, 1383-1389).

Antibodies either directly injected into the plasma or generated through vaccine injection can effectively inhibit CETP activity in hamsters and rabbits resulting in elevated HDL cholesterol (C. W. Rittershaus, (1999) Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. Furthermore, antibody neutralization of CETP in rabbits has been shown to be anti-atherogenic (*Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2106-2112; G.F. Evans et. al., (1994) Inhibition of cholesteryl ester transfer protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity, and apolipoprotein distribution. *J. Lipid Research.* 35, 1634-1645). However, antibody and/or vaccine therapy is not currently a viable option for the treatment of large populations of patients in need of treatment for dyslipidemia and resultant or associated disease state manifestations.

Benzazepines have been reported as useful for certain therapeutic purposes. For example, Kondo et al teaches the use of certain benzazepines derivatives as potent orally active non-peptide arginine vasopressin V2 receptor antagonists, see Kondo et al., 7-chloro-5-hydroxy-1-[2-methylbenzoylamino]benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine (OPC-41061): A potent, Orally Active Vasopressin Non-peptide Arginine Vasopressin V2 Receptor Antagonist, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 7 (1999) 1743-1754.

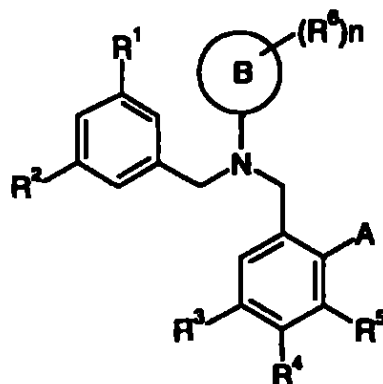
There have also been several reports of small molecule CETP inhibitors. Barret et. al. (J. Am. Chem. Soc., 188, 7863, (1996)) and Kuo et al. (J. Am. Chem. Soc., 117, 10629, (1995)) describe cyclopropan-containing CETP inhibitors. Pietzónka et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1951 (1996)) describe phosphonate-containing analogs as CETP inhibitors. Coval et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 605, (1995)) describe Wiedendiol-A and -B related sesquiterpines as CETP inhibitors. Japanese Patent Application No. 10287662-A describes polycyclic, non-amine containing, polyhydroxylic natural compounds possessing CETP inhibition properties. Lee et al. (J. Antibiotics, 49, 693-96 (1996)) describe CETP inhibitors derived from an insect fungus. Busch et al. (Lipids, 25, 216-220 (1990)) describe cholesteryl acetyl bromide as a CETP inhibitor. Morton and Zillversmit (J. Lipid Res., 35, 836-47 (1982)) describe that p-chloromercuriphenyl sulfonate, p-hydroxymmercuribenzoate and ethyl mercurithiosalicylate inhibit CETP. Connolly et al. (Biochem. Biophys. Res. Comm. 223, 42-47 (1996)) describe other cysteine modification reagents as CETP inhibitors. Xia et al. Describe 1,3,5-triazines as CETP inhibitors (Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 919-22 (1996)). Bisgaier et al. (Lipids, 29, 811-8 (1994) describe 4-phenyl-5-tridecyl-4H-1,2,4-triazole-thiol as a CETP inhibitor. Oomura et al. Disclose non-peptidic tetracyclic and hexacyclic phenols as CETP inhibitors in Japanese Patent Application No. 10287662.

United States Patent No. 6,586,448 B1 describes 4-carboxamino-2-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinolines of formula I



and prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs; wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined therein. Similarly, PCT patent applications WO 03/063868A1, WO 0017164, No.0017165, and WO 0017166, discloses variously, formulations, methods of preparation and methods of use of compounds tetrahydroquinoline compounds generally related to that of U.S patent 6,586,448 B1 from which it derives or is a divisional application thereof.

PCT international application WO 2004/020393 A1 discloses selective and potent CETP activity inhibiting dibenzylamine compounds represented by the general formula 1



1

Wherein R^1 and R^2 each is optionally halogenated C_{1-6} alkyl, etc.; and R^3 , R^4 and R^5 each is a hydrogen, halogeno, etc., provided that R^3 and R^4 may form an optionally substituted homocycle or heterocycle in cooperation with the carbon atoms bonded thereto; A is - $N(R^7)$ (R^8), etc.; ring B is aryl or a heterocyclic residue; R^6 is hydrogen, halogeno, nitro, C_{1-6} alkyl, etc.; and n is an integer of 1 to 3); a prodrug of the compound; or a pharmaceutically acceptable salt of either.

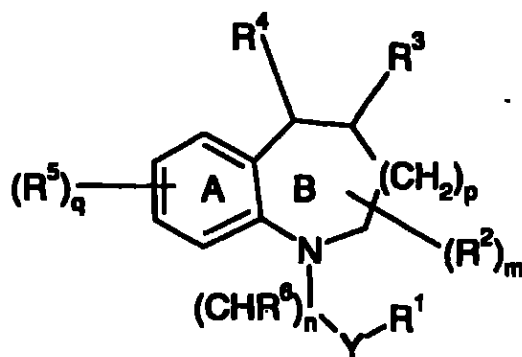
European Patent Application No. 818448 by Schmidt et al. describes tetrahydroquinoline derivatives as cholesteryl ester transfer protein inhibitors. European

Patent Application No. 818197, Schmek et al. describe pyridines with fused heterocycles as cholesteryl ester transfer protein inhibitors. Brandes et al. in German Patent Application No. 19627430 describe bicyclic condensed pyridine derivatives as cholesteryl ester transfer protein inhibitors. In US Patent 6,207,671 Schmidt et al. describe substituted pyridine compounds as CETP inhibitors. In WO Patent Application No. 09839299, and WO Patent application No.03028727 by Muller-gliemann et al. and Erfinder/Anmelder respectively, describe quinoline derivatives as cholesteryl ester transfer protein inhibitors.

The above disclosures notwithstanding, a great need remains for effective compounds useful to treat and/or prevent conditions caused by, associated with or exacerbated by dyslipidemia.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of formula I



wherein

n is 0, 1, 2, or 3;

m is 0, 1, 2, or 3;

p is 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

Y is a bond, C=O, or S(O); wherein t is 0, 1, or 2;

R¹ is selected from a group consisting of hydroxy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl; C₁-C₆ alkylaryl, heterocyclyl, C₂-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, -OC₃-C₆ cycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -

NR^7R^8 and $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylaryl, $-\text{O}$ -heterocyclic, and $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylheterocyclic; provided that R^1 is not hydroxy when Y is $\text{S}(\text{O})_n$, CO or when n and y are both zero; and wherein each of cycloalkyl, aryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3- groups independently selected from oxo, hydroxy, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkene, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkylalcohol, $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$, C_0-C_3 alkyl $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_1-C_3 alkyl COR^{11} , C_0-C_6 alkyl COOR^{11} , cyano, C_1-C_6 alkylcycloalkyl, phenyl, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylcycloalkyl, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylaryl, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylheterocyclic, and C_1-C_6 alkylaryl;

R^2 is bound only to carbon atoms and is a group independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkene, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$, C_0-C_6 alkyl $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_0-C_6 alkyl COR^{11} , C_0-C_6 alkyl COOR^{11} , cyano, nitro, C_0-C_6 alkylcycloalkyl, phenyl, and C_0-C_6 alkylaryl heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, and C_1-C_6 haloalkyl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is a group represented by the formula $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^5 is selected from a group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_6 alkylaryl, C_1-C_6 alkylheterocyclic, aryl, heterocyclic, cyano, nitro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 alkoxy, aryloxy, $-\text{OC}_2-\text{C}_6$ alkenyl, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ haloalkyl, $-\text{C}_0-\text{C}_6$ alkyl NR^7R^8 , C_0-C_6 alkyl COR^7 , C_0-C_6 alkyl CO_2R^7 , C_0-C_6 alkyl CONR^7R^8 , $\text{CONR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, NR^7COR^8 , $\text{N}=\text{CR}^7\text{R}^8$, OCONR^7R^8 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, C_1-C_6 alkylalcohol,

$-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylheterocyclic, and $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylaryl wherein each of the alkyl, cycloalkyl, aryl and heterocyclic groups is optionally substituted by oxo, alkyloxy, aryloxy; and wherein any two R^5 groups may combine to form an optionally substituted 5-7 member carbocyclic or heterocyclic, saturated or unsaturated ring fused with the A- ring to which they are attached;

R^6 is independently selected from a group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, hydroxy, COR^7 , C_1-C_6 alkoxy, aryloxy, $-\text{OC}_2-\text{C}_6$ alkenyl, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ haloalkyl, C_1-C_6 alkyl $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_3-C_8 cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C_1-C_6 alkylcycloalkyl;

each R^7 is independently selected from a group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-\text{O}$ -aryl, $-\text{OC}_3-\text{C}_8$ cycloalkyl, $-\text{O}$ -heterocyclic, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkylcycloalkyl, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ alkylcycloalkyl, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$

alkylheterocyclic, C₁-C₆ alkylheterocyclic, -O C₁-C₆ alkylaryl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C₁-C₆ alkylaryl, wherein each alkyl, cycloalkyl, heterocyclic or aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from hydroxy, halogen, oxo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, SO₂R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², C₁-C₆ alkylSO₂NR¹¹R¹², COOR¹¹, C₁-C₆ haloalkyl, and NR¹¹R¹², or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur and wherein the nitrogen-containing heterocycle is optionally substituted with oxo, or C₁-C₆ alkyl;

each R⁸ is independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -O C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -O-aryl, -OC₃-C₈ cycloalkyl, -O-heterocyclic, -NR¹¹R¹², -C₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, C₁-C₆ alkylheterocyclic, -O C₁-C₆ alkylaryl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C₁-C₆ alkylaryl, wherein each alkyl, cycloalkyl, heterocyclic or aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from hydroxy, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, and NR¹¹R¹², or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur and wherein the nitrogen-containing heterocycle is optionally substituted with oxo, or C₁-C₆ alkyl;

R⁹ is COR⁷ or S(O)_nR⁷ wherein R⁷ is as defined above;

R¹⁰ is selected from the group consisting of aryl, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₂-C₆ alkenylheterocyclic, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, and wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydroxy, oxo, -SC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, C₁-C₆ alkenyloxy, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, C₁-C₆ alkylNR¹¹R¹², -OC₁-C₆ alkylaryl, nitro, cyano, C₁-C₆ haloalkylalcohol, and C₁-C₆ alkylalcohol;

R¹¹ and R¹² are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, C₁-C₆ alkylaryl, wherein each aryl cycloalkyl and heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, C₁-C₆ alkylheterocyclic, and C₁-C₆ haloalkyl, or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring which may have 0, 1, or 2

additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with oxo, C₁-C₆ alkyl, COR⁷, and SO₂R⁷;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof.

The present invention also provides a method for modulating CETP activity comprising the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof, for the treatment, prevention or amelioration of CETP mediated diseases.

The present invention provides a method for treating or preventing dyslipidemia comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method for treating or preventing Cardiovascular Disease including CHD and the sequela thereof, comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method for treating and/or preventing atherosclerosis comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method for treating and/or preventing diseases related to abnormal CETP activity comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method of raising the ratio of plasma HDL-cholesterol to plasma LDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method of raising the level of plasma HDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a

compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method of lowering the level of plasma LDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof, and a carrier.

The present invention also provides a method of treating and/or preventing the pathological sequelae due to low levels of plasma HDL and/or high levels of LDL-cholesterol in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers, thereof, to a patient in need thereof.

The present invention also relates to the use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament for treating and/or preventing atherosclerosis in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention also provides a combination therapy involving a compound of formula I and one or more other cardio protective agents such as for example, statins, leptin, and/or other LXR, CETP, ABC A1 or lipid regulating agents useful for the treatment and/or prevention of atherosclerosis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The current invention provides novel compounds of formula I useful in modulating CETP activity.

The term "modulation" would include, but not be limited to, up-regulation, down-regulation, inhibition, agonism, antagonism of the CETP receptor as appropriate to achieve HDL raising, or LDL lowering and the resulting biological sequelae from such intervention.

The phrase "diseases" or "diseases related to CETP modulation" or "diseases mediated by CETP activity" refers to pathological states where atherosclerosis and cardiovascular diseases are prone because of dyslipidemia and/or other risk factors and are therefore beneficially affected by down-regulation (modulation) of CETP activity. The phrase "diseases" as used herein also include diseases caused by, exacerbated by, or otherwise related to CETP activity. These diseases include but are not limited to hyperlipidemia and its sequelae such as atherosclerosis, CHD, elevated blood pressure, CHF, stroke, hypertension, hypertriglyceremia, diabetes, obesity, inflammatory diseases including but not limited to dermatitis, arthritis, and pain, and diseases of the central nervous system including but not limited to dementia, cognitive disorders such as Alzheimer's disease.

The term "Cardiovascular Disease" and the sequela thereof as used herein includes atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperlipoproteinemia (including alpha and beta), hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity or endotoxemia. The use of CETP to treat Cardiovascular Diseases as enumerated above is supported by disclosures including U.S. Patent 6,140,343.

The term "treatment" bears its usual meaning which includes prohibiting, inhibiting, ameliorating, halting, restraining, slowing or reversing the progression, or reducing the severity of a pathological symptom related to or resultant from the modulation of CETP activity, especially as related to raising plasma levels of HDL, or lowering LDL-cholesterol levels or raising the HDL/LDL ratio or controlling atherosclerosis, hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia.

Generally, one of skill in the art is aware that valency must be conserved (complete) for all stable molecules. Therefore, the necessary implication that hydrogen atoms are necessary and available to complete valency in all structures including formula I unless expressly indicated otherwise, is imputed to the general knowledge of one of skill in the art.

General chemical terms used in the description of compounds herein described bear their usual meanings. For example, the term "C₁₋₆ alkyl," or "(C₁-C₆)alkyl" or "C₁-C₆ alkyl" refers to a straight or branched aliphatic chain of 1 to 6 carbon atoms including

but not limited to methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, pentyl, and hexyl. Unless otherwise stated, the term "alkyl" means C₁-C₆ alkyl. Similarly, the term "C₀-C₆ alkyl" implies an alkyl group as indicated wherein when the term C₀ applies, the alkyl group is not present, and the remaining groups attach directly to the substrate. The present invention also contemplates that the term C₁-C₆ alkyl or C₃-C₆ alkenyl or similar terms also encompass the specified alkyl or alkenyl or similar group, which may be chiral, regio or stereoisomeric. Such chiral or regio or stereoisomeric groups are also objects of the present invention.

The term alkylaryl refers to an alkyl group substituted by an aryl group. For example, C₁-C₆ alkylaryl indicates that a C₁-C₆ alkyl group is attached to the aryl group, and that the resulting C₁-C₆ alkylaryl is attached to the nucleus via the alkyl group. A most preferred alkylaryl group is benzyl.

The term "substituted phenyl" or "optionally substituted phenyl" refers to a phenyl group having one or more substituents selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, -COOR¹, C₀-C₆ alkylNR¹¹R¹², nitro, chloro, fluoro, bromo, iodo, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, C₀-C₆ alkylheterocyclic.

The term "optionally substituted" as used herein unless otherwise specified means that the subject group may be substituted with one or more fragments or groups selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, COR⁷, -COOR⁷, C₀-C₆ alkylNR⁷R⁸, nitro, oxo, chloro, fluoro, bromo, cyano, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, heterocyclic, and C₀-C₆ alkylheterocyclic.

The term "aryl" refers to a substituted or unsubstituted aromatic or heteroaromatic carbocyclic or heterocyclic radical selected from the group consisting of 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-benzofuryl, 3-benzofuryl, 4-benzofuryl, 5-benzofuryl, 6-benzofuryl, 7-benzofuryl, 2-benzothienyl, 3-benzothienyl, 4-benzothienyl, 5-benzothienyl, 6-benzothienyl, 7-benzothienyl, 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl and 7-indolyl. As used herein the term aryl also encompasses the benzyl group.

The term "C₃-C₈ cycloalkyl" or similar terms refer to a saturated carbocyclic ring having from 3 to 8 carbon atoms.

The term "carbocycle" as used herein refers to a cyclic group having only carbon and an appropriate number of hydrogen atoms. The term encompasses groups such as cycloalkyl, cycloalkene, cycloalkylene, naphthyl, phenyl and the like.

The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" refers to a 5, 6 or 7 member saturated, partially unsaturated, or aromatic mono-cyclic or a benzofused bicyclic ring containing 1-5 heteroatoms selected from N, S or O, wherein said heterocycle is optionally substituted at carbon or nitrogen atom(s) unless otherwise specified. Most preferred heterocyclic groups include pyrrolidinyl, piperidinyl, hexamethyleneimino, morpholino, benzthiophene, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, and pyridinyl. As a corollary, the term "alkylheterocyclic" or "alkylheterocycle" is understood to mean that the alkyl group is attached to the heterocycle and the point of attachment to the molecular backbone or nucleus is the alkyl group.

The term "haloalkoxyalkyl" as used herein include for example trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy, trifluoroethoxy (OCH_2CF_3) and the like. Similarly, the term "haloalkyl alcohol" implies compounds such as $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$ and the like.

The term "Prodrugs" describes derivatives of the compounds of the invention that have chemically or metabolically cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention, which are pharmaceutically active, in vivo. Derivatives of the compounds of this invention have activity in both their acid and base derivative forms, but the acid derivative form often offers advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Prodrugs include acid derivatives, such as, esters prepared by reaction of the parent acidic compound with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a suitable amine. Simple aliphatic esters (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl) or aromatic esters derived from acidic groups pendent on the compounds of this invention are preferred prodrugs. Other preferred esters include morpholinoethyloxy, diethylglycolamide and diethylaminocarbonylmethoxy. In some cases it is desirable to prepare double ester type prodrugs such as (acyloxy) alkyl esters or ((alkoxycarbonyl)oxy)alkyl esters.

As used herein, the term "protecting group" refers to a group useful for masking reactive sites in a molecule to enhance the reactivity of another group or allow reaction at

another desired site or sites following which the protecting group may be removed. Protecting groups are usually used to protect or mask groups including but not limited to -OH, -NH, and -COOH. Suitable protecting groups are known to one of skill in the art and are described in *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999.

As used herein, the term "solvate" is a form of the compound of the invention wherein a crystal or crystals of a compound of the invention have been formed from a stoichiometric or non-stoichiometric amount of the compound of formula I and a stoichiometric or non-stoichiometric amount of a solvent. Typical solvating solvents include for example, water, methanol, ethanol, acetone and dimethylformamide.

In those instances where a compound of the invention possesses acidic or basic functional groups, various salts may be formed which are more water soluble and/or more physiologically suitable than the parent compound. Representative pharmaceutically acceptable salts, include but are not limited to, the alkali and alkaline earth salts such as lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminum and the like. Salts are conveniently prepared from the free acid by treating the acid in solution with a base or by exposing the acid to an ion-exchange resin.

Included within the definition of pharmaceutically acceptable salts are the relatively non-toxic, inorganic and organic base or acid addition salts of compounds of the present invention. Base addition salts include for example, ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, derived from nitrogenous bases of sufficient basicity to form salts with the compounds of this invention (see, for example, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Phar. Sci.*, 66: 1-19 (1977)). Moreover, the basic group(s) of the compound of the invention may be reacted with suitable organic or inorganic acids to form salts such as acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, hydrobromide, camsylate, carbonate, clavulanate, citrate, chloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fluoride, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrochloride, hydroxynaphthoate, hydroiodide, isothionate, lactate, lactobionate, laureate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate, pantothenate, phosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate, trifluoromethane sulfonate, and valerate.

Preferred salts for the purpose of the invention include the hydrochloride salt, the hydrobromide salt, the bisulfate salt, the methane sulfonic acid salt, the *p*-toluenesulfonic acid salt, bitartrate, the acetate and the citrate salt.

A compound of the invention as illustrated by formula I may occur as any one of its positional isomers, stereochemical isomers or regio-isomers, all of which are objects of the invention. Certain compounds of the invention may possess one or more chiral centers, and thus, may exist in optically active forms. Likewise, when the compounds contain an alkenyl or alkenylene group, there exist the possibility of *cis*- and *trans*-isomeric forms of the compounds. The *R*- and *S*- isomers and mixtures thereof, including racemic mixtures as well as mixtures of enantiomers or *cis*- and *trans*- isomers, are contemplated by this invention. Additional asymmetric carbon atoms can be present in a substituent group such as an alkyl group. All such isomers as well as the mixtures thereof are intended to be included in the invention. If a particular stereoisomer is desired, it can be prepared by methods well known in the art by using stereo-specific reactions with starting materials that contain the asymmetric centers and are already resolved. Alternatively desired stereoisomers may be prepared by methods that lead to mixtures of the stereoisomers and subsequent resolution by known methods. For example, a racemic mixture may be reacted with a single enantiomer of some other compound i.e. a chiral resolving agent. This changes the racemic form into a mixture of stereoisomers and diastereomers, because they have different melting points, different boiling points, and different solubilities and can be separated by conventional means, such as crystallization.

Preferred Embodiments of The Invention

Preferred *n*, *m*, *p*, *t* and *q*

Preferably *n* is 0, or 1. More preferably, *n* is 0.

Preferably *m* is 0, or 1.

Preferably *p* is 1, or 2.

Preferably *t* is 0, 1 or 2. More preferably *t* is 1 or 2

Preferably, *q* is 0, 1 or 2. More preferably *q* is 1 or 2. Most preferably, *q* is 1.

Preferred R¹

A preferred R¹ groups is selected from the group consisting of aryloxy, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -C₁-C₆ alkylcycloalkyl, -C₁-C₆ alkylcycloalkylNR⁷R⁸, -OC₁-C₆ alkylcycloalkylNR⁷R⁸, C₁-C₆ alkoxy, -OC₁-C₆ alkylaryl, and -OC₁-C₆ alkylheterocyclic. More preferred is an R¹ group selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -OC₁-C₆ alkylaryl, and -OC₁-C₆ alkylcycloalkylNR⁷R⁸. Most preferred is an R¹ group represented by C₁-C₆ alkoxy or C₁-C₆ alkylcycloalkyl, or C₃-C₈ cycloalkyl.

Preferred R²

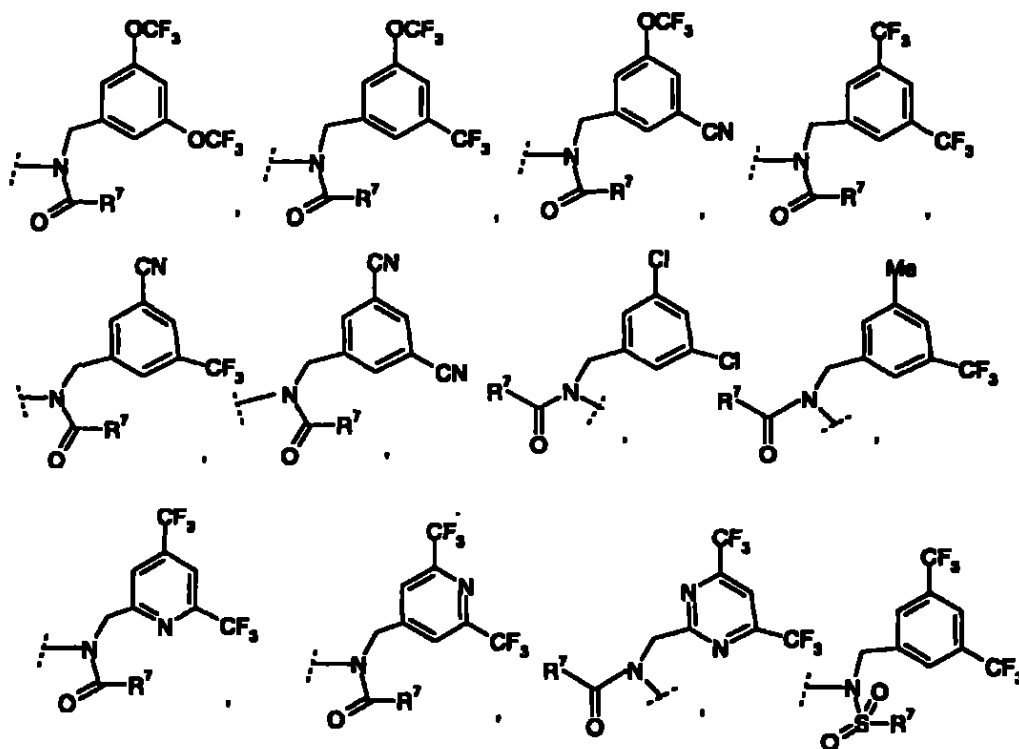
A preferred R² groups is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, halo, C₁-C₆ alkylhalide, -OC₁-C₆ alkyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, -OC₁-C₆ alkylaryl, and -OC₁-C₆ alkylheterocyclic. More preferred is an R² group selected from hydroxy, C₁-C₆ alkyl, halo, C₁-C₆ alkylhalide and C₁-C₆ alkoxyalkyl. Most preferred is an R² group represented by hydrogen or C₁-C₆ alkyl.

Preferred R³

R³ is hydrogen.

Preferred R⁴

Preferred R⁴ is the group -NR⁹R¹⁰. The group -NR⁹R¹⁰ is preferably represented by a group selected from the group consisting of:

**Preferred R⁵**

R⁵ is preferably selected from a group consisting of hydrogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, halo, heterocyclic, aryl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -CH₂NR⁷R⁸, -NH₂, -CN, -COOH, benzyl, and NO₂.

Preferred R⁶

R⁶ is at each occurrence independently selected preferably from a group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, and C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, and aryloxy.

Preferred R⁷

Preferred R⁷ is a group selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, phenyl, heterocyclic, and C₁-C₆ alkylheterocyclic, OC₁-C₆ alkyl, OC₂-C₆ alkenyl, OC₁-C₆ alkylaryl, Oaryl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, Oheterocyclic, and OC₁-C₆ alkylheterocyclic wherein each aryl or heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from C₁-C₆ alkyl, halo, and C₁-C₆ haloalkyl. More preferably, R⁷ is selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkylaryl, and phenyl.

Preferred R⁸

Preferred R⁸ is a group selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkylaryl, phenyl, heterocyclic, and C₁-C₆ alkylheterocyclic, wherein each aryl or heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from C₁-C₆ alkyl, halo, and C₁-C₆ haloalkyl. More preferably, R⁸ is selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkylaryl, and phenyl.

Preferred R⁹

A preferred R⁹ is the group COR⁷ wherein R⁷ is selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, phenyl, heterocyclic, and C₁-C₆ alkylheterocyclic, OC₁-C₆ alkyl, OC₂-C₆ alkenyl, OC₁-C₆ alkylaryl, Oaryl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, Oheterocyclic, and OC₁-C₆ alkylheterocyclic wherein each aryl or heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from C₁-C₆ alkyl, halo, and C₁-C₆ haloalkyl.

Preferred R¹⁰

R¹⁰ is preferably the group optionally substituted aryl, alkylaryl, heterocyclic or alkylheterocyclic. More preferred is an optionally substituted aryl or alkylaryl.

Preferred R¹¹ and R¹²

Preferred R¹¹ and R¹² are independently selected from a group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkylaryl, and C₁-C₆alkylheterocyclic, wherein each aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from C₁-C₆ alkyl, halo, and C₁-C₆ haloalkyl.

A preferred compound of the invention is a compound selected from the group consisting of:

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-fluoro-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4,4-dimethyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b]azocine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b]azocine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b]azocine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate enantiomer or diastereomer or mixture thereof.

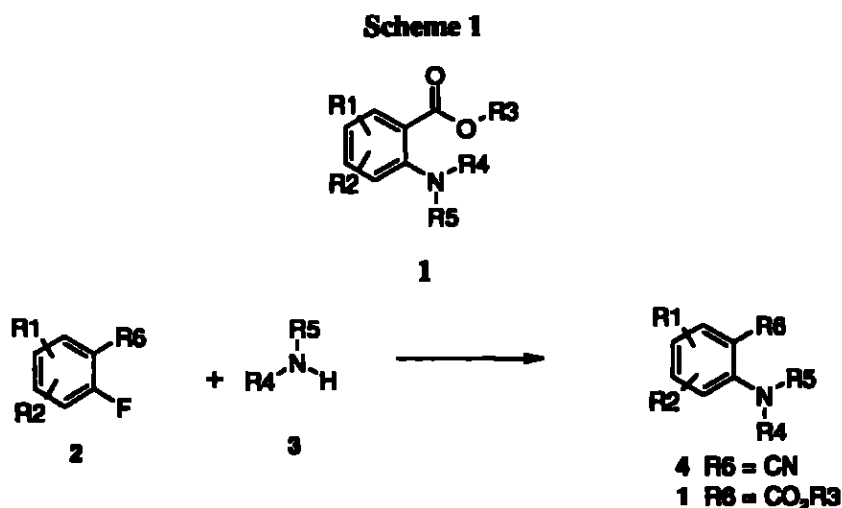
The geometric isomers associated with the asymmetric carbon atoms of compounds of formula I are also within the scope of the current invention as useful for the treatment of diseases related to CETP modulation.

Synthesis of Compounds of the Invention

Intermediates and compounds of the instant invention can be synthesized as illustrated in the following schemes. Anthranilate intermediates of Formula I can be chemically prepared, for example, by following the synthetic routes set forth in the schemes below. However, the following discussion is not intended to be limiting to the scope of the present invention in any way. The reagents and starting materials are readily available commercially or by derivation from other available starting materials to one of ordinary skill in the art. Other necessary reagents and starting materials may be made by procedures which are selected from standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, techniques which are analogous to the syntheses of known structurally similar

intermediates, and in the procedures described in the preparations and examples below, including any novel procedures. This includes, but is not limited to, esterification of a carboxylic acid, hydrolysis of a nitrile to a carboxylic acid, and subsequent esterification. In addition, one of ordinary skill in the art will appreciate that many of the necessary reagents or starting materials can be readily obtained from commercial suppliers. The R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, etc, used within this section for the purpose of illustrating the various methods of synthesizing compounds of the invention are not necessarily synonymous in scope or meaning with similar groups used in the generic structure for compounds of formula 1. However, groups in similar positions for final compounds (compounds of the invention) of the schemes are co-extensive in scope and meaning compared to groups occupying similar positions as defined for the generic structure of compounds of formula 1.

Intermediate compounds of formula 1 or 4 useful for preparing compounds of the invention may be prepared as shown in Scheme 1.

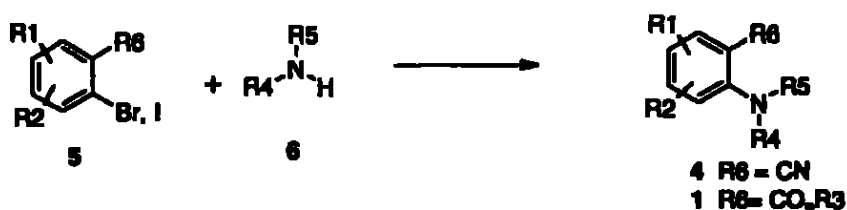


According to Scheme 1, the nucleophilic aromatic substitution occurs by methods known in the art, (Wells, K. M. et al. Tetrahedron Letters, 1996, 37(36), 6439-6442). The appropriately substituted amine is dissolved in a suitable solvent, such as DMF or DMSO, with a base, such as cesium carbonate, and the appropriately substituted fluoro benzoate or benzonitrile (R6 = CN or CO₂R3). The reaction proceeds at 0°C to elevated temperatures in anywhere from ten minutes to several days depending on the stability of

the starting materials. The product of structure 4 ($R6 = CN$) or 1 ($R6 = CO_2R3$) can then be isolated by a standard aqueous workup, followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

Intermediate compounds of formula 1 or 4 useful for preparing compounds of the invention may also be prepared as shown in Scheme 2.

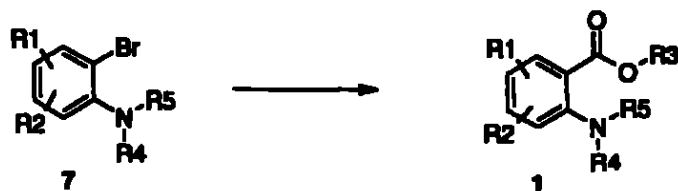
Scheme 2



In Scheme 2, the N-Aryl coupling occurs by methods known in the art. (Hartwig, J. F. et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 2046-2067). The appropriately substituted amine is dissolved in a suitable solvent, such as DMF, with a base, such as cesium carbonate or sodium *tert*-butoxide, the appropriately substituted halogenated benzoate or benzonitrile ($R6 = CN$ or CO_2R3), and a suitable catalyst complex, such as palladium acetate and diphenyl phosphino ferrocene. The reaction proceeds at 0°C to elevated temperatures in anywhere from ten minutes to several days depending on the stability of the starting materials. The product of structure 4 ($R6 = CN$) or 1 ($R6 = CO_2R3$) can then be isolated by a standard aqueous workup, followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

Intermediate compounds of formula 1 or 4 useful for preparing compounds of the invention may also be prepared as shown in Scheme 3.

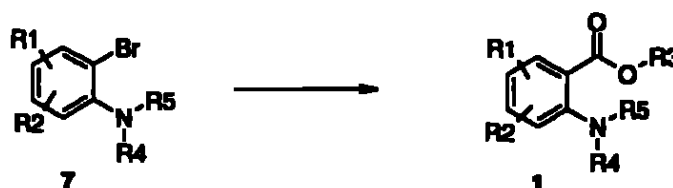
Scheme 3



In Scheme 3, the carbonylation occurs by methods known in the art, (Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1985, p. 348-358). The appropriately substituted aryl bromide is dissolved in a suitable solvent, such as DMF, with a base, such as cesium carbonate or sodium *tert*-butoxide, and a suitable catalyst complex, such as palladium acetate and diphenyl phosphino ferrocene, appropriate alcohol (R3-OH) and saturated with carbon monoxide. The reaction proceeds at 0°C to elevated temperatures in anywhere from ten minutes to several days depending on the stability of the starting materials. The product of structure 1 may then be isolated by a standard aqueous workup, optionally followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

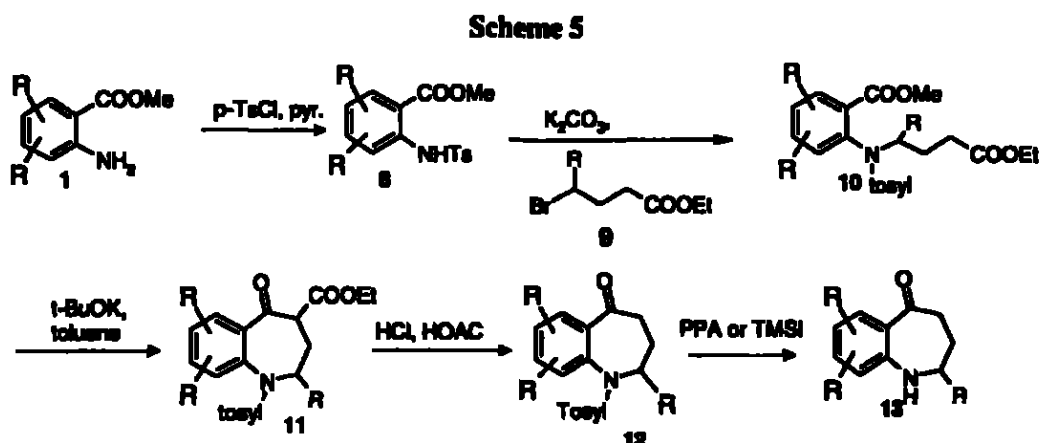
Intermediate compounds of formula 1 or 4 useful for preparing compounds of the invention may also be prepared as shown in Scheme 4.

Scheme 4



In Scheme 4, the aromatic carboxylation occurs by methods known in the art, (Boger, D. L. et al, *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 59(17), 4943-4949, Volpin et al, *Organomet. Reactions*, 1975, 5, 313-386). The appropriately substituted aryl bromide is dissolved in a suitable solvent, such as diethyl ether or tetrahydrofuran, with an alkyl lithium, such as *n*-butyl lithium or *tert*-butyl lithium or magnesium turnings. The resulting anion is quenched with a suitable carbon dioxide source, such as dry ice, or dimethyl carbonate. The reaction proceeds at -78°C to room temperature in anywhere from about five minutes to several hours depending on the stability of the starting materials. The product of structure 1 can then be isolated by a standard aqueous workup, followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

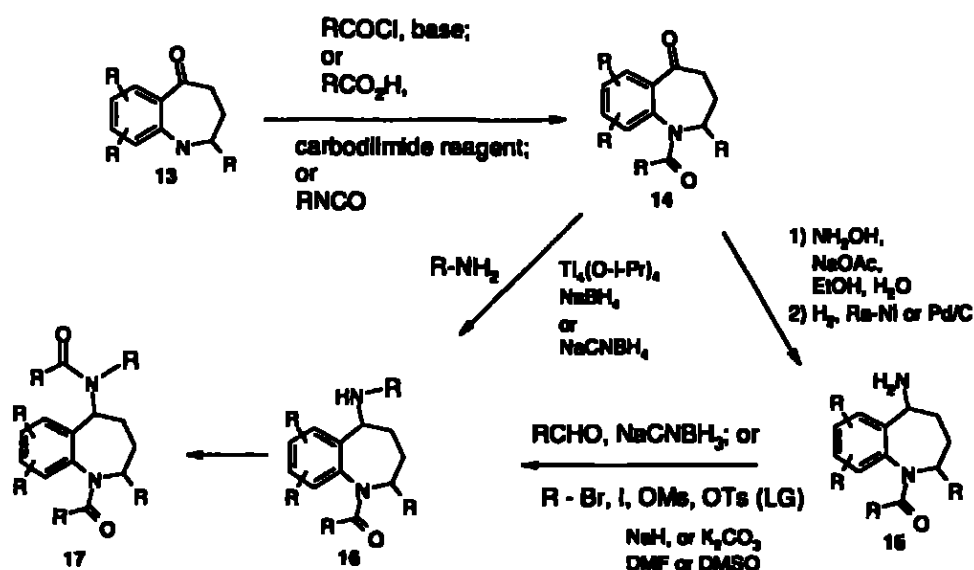
Synthetic Scheme 5 shows preparation of the benzazepine intermediates for compounds of the invention depicted by Formula 1.



For example, substituted anthranilic esters 1 that are either commercially available or prepared as set forth in the literature or in schemes 1-4, can be N-sulfonylated to provide 8, which in turn may be alkylated with appropriately substituted, or unsubstituted 3-bromopropanoic acid esters 9 thus affording 10. Dieckmann condensation/cyclization of intermediate 10 yields N-tosyl benzazepine 11, which is subjected to acid hydrolysis and de-carboxylation to give benzodiazepin-5-one derivatives 12. Removal of tosyl group with either acid (e.g. PPA (polyphosphoric acid)) or TMSI (trimethylsilyliodide) provides intermediate benzazepin-5-one 13.

Benzazepine-5-ones of general structure 13 are converted to compounds of formula I utilizing the steps outlined in Scheme 6.

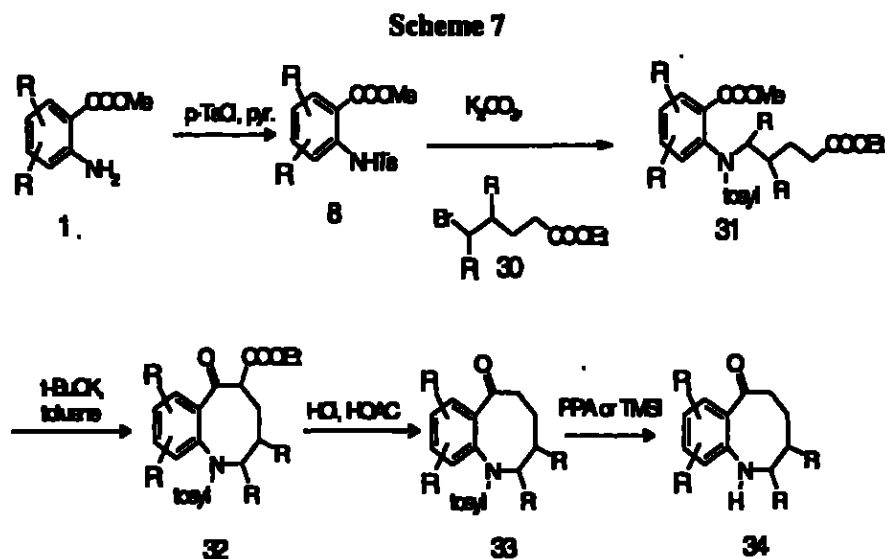
Scheme 6



N-acylation of 13 to afford carbamates of structure 14 is accomplished by treatment with an appropriately substituted aryl or alkyl chloroformate in the presence of an organic base such as pyridine. Alternatively, treatment with an acid chloride or an appropriate activated ester, such as those generated *in-situ* from the reaction of an appropriately substituted aryl or alkyl carboxylic acid. Generation of urea derivatives from 13 is accomplished by treatment with a carbamoyl chloride in the presence of base such as pyridine and DMAP (dimethylamino pyridine) or an alternative base such as NaH in DMF. Alternatively treatment with phosgene, or carbodiimide (CDI) reagent such as cyclohexylcarbodiimide or analog thereof, followed by the addition of an appropriately di-substituted amine will afford ureas of structure 14. Formation of sulfonamide derivatives from 13 can be accomplished by reaction with appropriately substituted sulfonyl chlorides in the presence of base. Conversion of ketone 14 to 17 may be performed either through direct reductive amination with an appropriately substituted alkyl or aryl amine to directly afford 16, or alternatively through formation of the amine derivative 15 by reduction of an intermediate oxime, followed by alkylation with an appropriately substituted benzylic halide, mesylate or tosylate, or reductive alkylation with the appropriate aldehyde or ketone in the presence of a reducing reagent such as NaCNBH_3 . 16 is converted to 17 (a compound of the invention) by acylation with an appropriately substituted symmetrical anhydride or acid halides to afford amides, or chloroformates to afford carbamates, or

isocyanates, carbamoyl chlorides, etc. to form ureas, or appropriately substituted sulfonyl chlorides to afford sulfonamides.

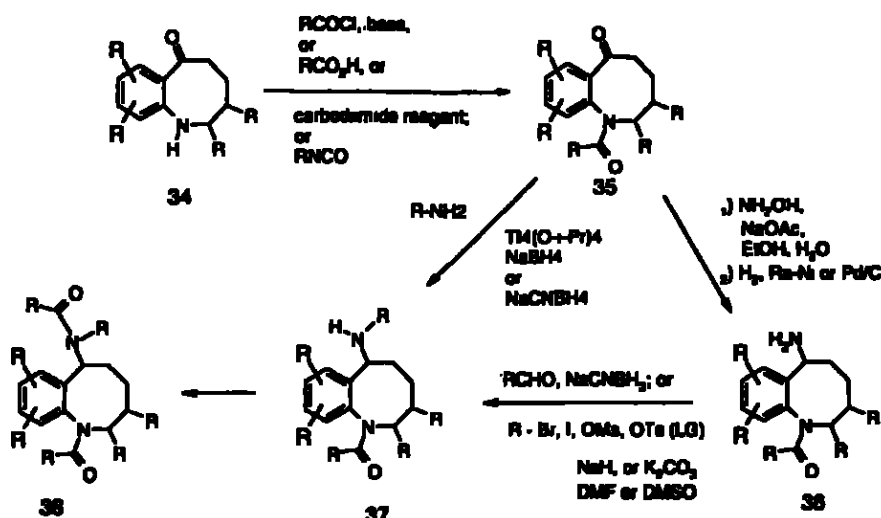
Scheme 7 shows, for example, the synthesis of intermediates used for the preparation of 1-benzazacines of Formula I.



For example, tosylation of 1 to give 8, followed by alkylation with 30 provides 31. Deickmann cyclization (Leonard, et al.: *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1066) of 31 provides 1-benzazacin-6-one 32, which is further elaborated to 34 after decarboxylation and tosylate removal.

1-Benzazacin-6-one compounds of general structure 34 are converted to compounds of formula I (38) utilizing the steps outlined in Scheme 8.

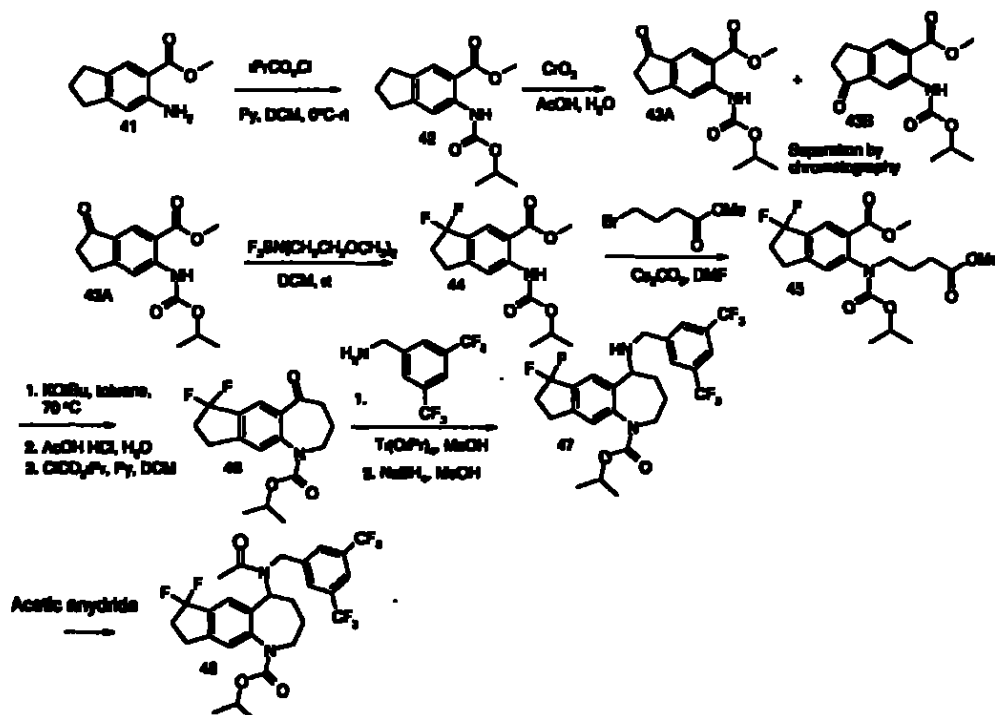
Scheme 8



N-acylation of 34 to afford carbamates of structure 35 is accomplished by treatment with an appropriately substituted aryl or alkyl chloroformate in the presence of an organic base such as pyridine. Alternatively, treatment with an acid chloride or an appropriate activated ester, such as those generated *in situ* from the reaction of an appropriately substituted aryl or alkyl carboxylic acid. Generation of urea derivatives from 34 is accomplished by treatment with a carbamoyl chloride in the presence of base such as pyridine and DMAP or an alternative base such as NaH in DMF. Alternatively treatment with phosgene, or CDI, or an analog thereof, followed by the addition of an appropriately di-substituted amine will afford ureas of structure 35. Formation of sulfonamide derivatives from 34 can be accomplished by reaction with appropriately substituted sulfonyl chlorides in the presence of base. Conversion of ketone 35 to 38 can be performed either through direct reductive amination with an appropriately substituted alkyl or aryl amine to directly afford 37, or alternatively through formation of the amine derivative 36 by reduction of an intermediate oxime, followed by alkylation with an appropriately substituted benzylic halide, mesylate or tosylate, or reductive alkylation with the appropriate aldehyde or ketone in the presence of a reducing reagent such as NaCNBH_3 . 37 is converted to 38 (a compound of the invention) by acylation with and appropriately substituted symmetrical anhydride or acid halides to afford amides, or chloroformates to afford carbamates, or isocyanates, carbamoyl chlorides, etc. to form ureas, or appropriately substituted sulfonyl chlorides to afford sulfonamides.

Compounds of formula I wherein two R⁵ groups combine to form a cyclopentane or other cycloalkyl ring may be prepared according to the following scheme 9 or known variations thereof.

Scheme 9

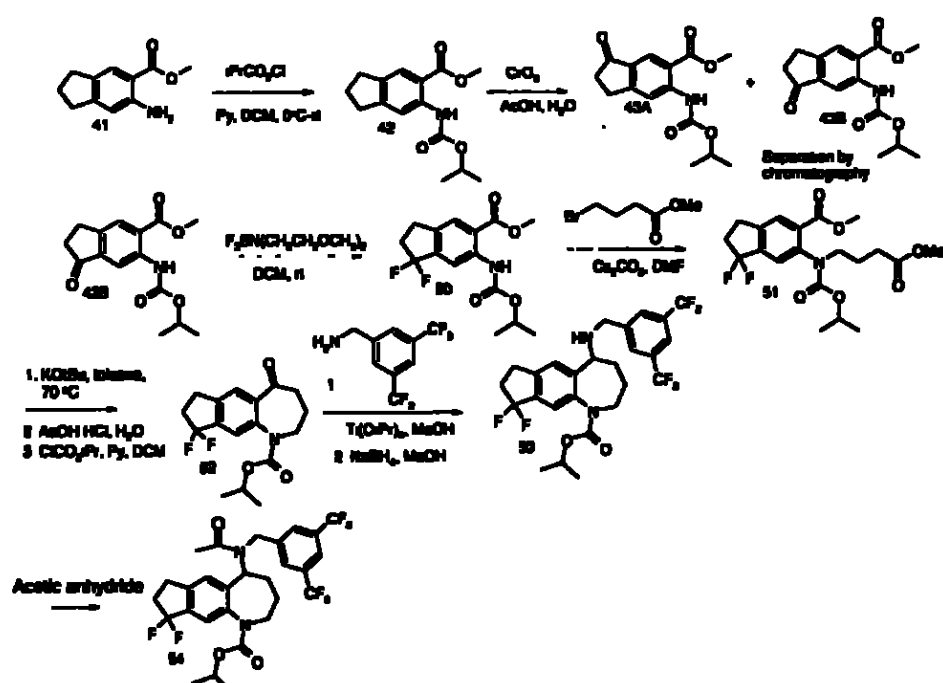


According to Scheme 9, 6-aminoindane-5-carboxylic acid methyl ester (41) is N-protected by reacting with isopropylchloroformate to afford compound 42. Compound 42 is oxidized at the benzylic carbon atoms to afford the indanone mixtures 43A and 43B. The mixture may be separated by chromatography or other techniques known to one of skill in the art. The compound 43A is reacted with Deoxo-Fluor® (registered trademark of Aldrich Chemical company) available from Aldrich Chemical Company, Milwaukee Wisconsin, USA, 2004-2005 catalog of fine chemicals, number 49, 411-9. The fluorination reaction is performed in the presence of a suitable solvent such as dichloromethane to afford the difluorinated compound 44. Compound 44 is N-alkylated with 1-bromobutyl methyl ester in the presence of a mild base such as cesium carbonate to afford the diester 45. The diester is cyclized by decarboxylation in the presence of a strong protic base such as for example potassium t-butoxide. The reaction is worked up using aqueous extraction conditions followed by isolation of the intermediate keto

azepine as the salt, preferably the hydrochloride salt. The intermediate ketoazepine is protected as the isopropylcarbamate 46 by reaction with isopropylchloroformate in the presence of a base such as, for example, pyridine in a suitable solvent such as dichloromethane. The carbamate 46 is then reductively aminated with the desired substituent such as for example an optionally substituted benzylamine (e.g. 3,5-bistrifluoromethyl benzylamine shown) or other desired substituent. Amine 47 may be acylated, or sulfonylated as shown, for example, by the treatment of an appropriate reagent such as acetic anhydride to provide 48.

Scheme 10 shows the conversion of the other indene isomer to a compound of formula 1 (for example, compounds 54).

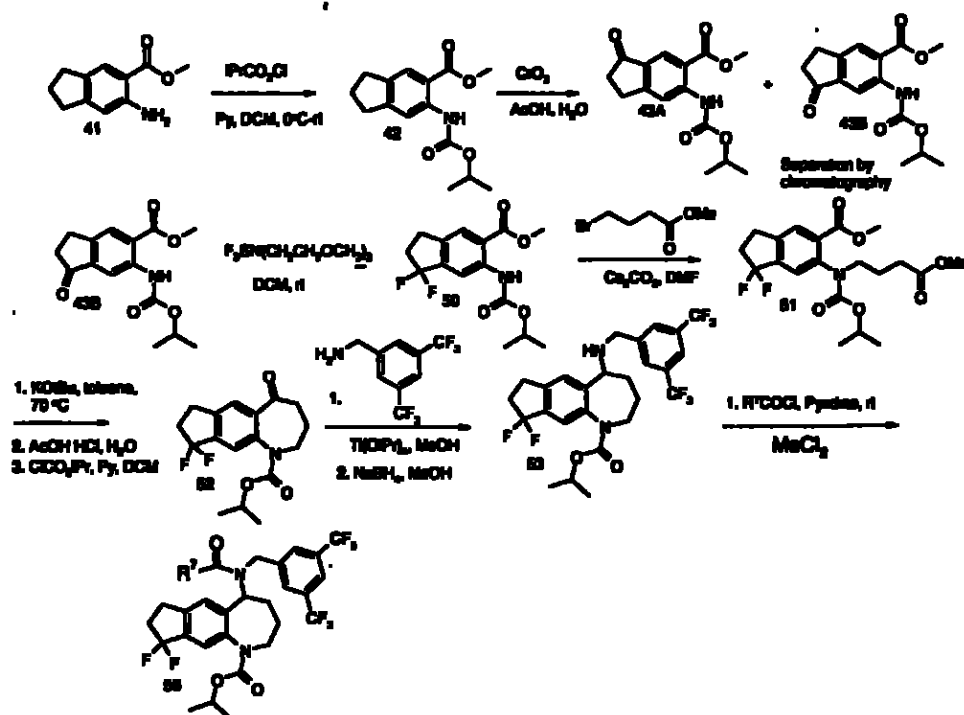
Scheme 10



According to Scheme 10, the other difluoro isomer 43B may be converted to a compound of formula I using procedures analogous to those described for Scheme 9.

N-acyl analogs of compound of formula 55 and 49 may be prepared as shown in scheme 11 for preparing an analog of compound 55.

Scheme 11



ASSAY

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

IN VITRO CETP INHIBITOR ASSAY: SPA ASSAY

An in vitro scintillation proximity assay (SPA) has been used to test the ability of compounds of this invention to inhibit the transfer of radiolabeled cholesterol esters between HDL and LDL. This assay monitors the inhibition of the transfer of [^3H]cholesterol esters from HDL (Amersham) to biotinylated LDL (Amersham) by a CETP source. CETP produced by AV-12 cells that have been created to express human CETP has been used to mediate the transfer. After a 30-minute incubation at 37 C in which the radiolabeled cholesterol ester is transferred in a HEPES-NaCl based buffer, the reaction is stopped and the biotinylated LDL is bound to streptavidin/scintillant coated SPA beads (Amersham). Then the radioactive signal is measured in a Packard 96-well

scintillation TopCounter with window settings fully open. Compounds of this invention can be added to the reaction mixture in an appropriate solvent to assess their ability to inhibit the transfer of the radiolabeled cholesterol esters by CETP, represented by a decrease in radioactive signal. The activity transferred in the reaction mixtures with control solvents is rated as 100% transfer. The compound concentration at which the activity is midway between 100% and the lowest recorded activity is indicated as the IC50 value. A three-parameter fixed top logistic curve-fitting algorithm is used to generate the IC50 value.

Examples of IC50 values determined by these methods are summarized in Table 1.

Table 1.
Inhibition of CETP Activity (SPA assay)

Compound of example No.	IC50 nM
1	293
117	65
111	68
119	42
129	54
182	191

Alternatively, additional CETP sources can be used to mediate the transfer of radiolabeled cholesterol ester in this assay. Endogenous CETP from human plasma, CETP from mice made to express human CETP, endogenous CETP from hamsters, and CETP from additional mammalian species can be used as the CETP source in this assay.

Alternatively, other sources may be used as the buffer. In addition to the HEPES-NaCl based buffer that has been used in this assay, human plasma, mouse plasma or a Tris-buffer that may be high in albumin may be used as the buffer in which the transfer of radiolabeled cholesterol esters from HDL to LDL may occur.

Alternatively, other sources of radioactivity and or acceptors may be used to track the CETP activity in this assay.

Alternatively, radiolabeled-LDL may be used in this assay. One of skill in the art is able to practice the different assay methodologies disclosed herein with minimal experimentation.

ASSAY OF CETP ACTIVITY *IN VIVO*.

A strain of transgenic mice that express both human CETP and human apolipoprotein A-1 (Taconic, Germantown, NY) is used to test compounds of this invention. Test compounds are administered once orally or IV in selected aqueous or oil based vehicles. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, blood is obtained. Blood is allowed to clot and serum is obtained by centrifugation. CETP activity is determined by a method similar to that described for the *in vitro* CETP activity assay, except that plasma from treated animals is used as the CETP source in the assay.

The efficacy of compounds of the invention *in vivo* may also be determined utilizing Syrian Golden Hamsters, which express endogenous CETP. Test compounds are administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to one week. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, blood is obtained. Blood is allowed to clot and serum is obtained by centrifugation. CETP activity is determined by a method similar to that described for the *in vitro* CETP activity assay, except that serum from treated animals is used as the CETP source in the assay.

Alternatively, a strain of transgenic mice that express human CETP (Taconic, Germantown, NY) is used to test compounds of this invention. Test compounds are administered once orally or IV in selected aqueous or oil based vehicles. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, blood is obtained. Blood is allowed to clot and serum is obtained by centrifugation. CETP activity is determined by a method similar to that described for the *in vitro* CETP activity assay, except that serum from treated animals is used as the CETP source in the assay.

ASSAY OF PLASMA LIPIDS *IN VIVO*.

Activity of compounds of this invention *in vivo* can be determined by the level of elevation of HDL cholesterol relative to control by a given amount of compound in a CETP-containing animal species. A strain of transgenic mice that express both human CETP and human apolipoprotein A-1 (Taconic, Germantown, NY) is used to test compounds of this invention. Test compounds are administered once orally in selected aqueous or oil based vehicles. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, blood is obtained. Blood is allowed to clot and serum is obtained by centrifugation. HDL

cholesterol levels in the serum is determined by HDL-C plus reagents (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN) with a clinical chemistry analyzer (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Additional serum lipids can be analyzed by enzymatic methods. Lipids in the VLDL, LDL and HDL fractions are analyzed by enzymatic methods after precipitation or size exclusion chromatography. An example of the elevation of HDL cholesterol levels at 8hr are summarized in table 2

Table 2. Elevation of HDL cholesterol levels at 8hr by example 98 of the invention

Compound of Example No.	Single Oral Dose (mg/kg)	% HDL cholesterol increase
119	30	123

The efficacy of compounds of the invention *in vivo* may also be determined utilizing Syrian Golden Hamsters. The compounds can be tested in hamsters made hypercholesterolemic by feeding a high fat high cholesterol diet for a minimum of two weeks or in non-hypercholesterolemic hamsters fed normal chow for two weeks. Test compounds can be administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to 1 week. Serum can be obtained and lipids can be analyzed by enzymatic methods. Lipids in the VLDL, LDL and HDL fractions are analyzed by enzymatic methods after precipitation or size exclusion chromatography.

Alternatively, a strain of transgenic mice that express human CETP (Taconic, Germantown, NY) is used to test the efficacy of the compounds of this invention. The hCETP mice can be made hypercholesterolemic by feeding a high fat chow diet such as TD 88051, as described by Nishina et al. (J Lipid Res., 31, 859-869 (1990)) for at least two weeks before the start of the study. Test compounds can be administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to 1 week. Serum can be obtained and lipids can be analyzed by enzymatic methods. Lipids in the VLDL, LDL and HDL fractions are analyzed by enzymatic methods after precipitation or size exclusion chromatography.

Method of Treatment

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the present invention, i.e., formula I, which is capable of alleviating the symptoms of the various pathological conditions herein described. The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being treated. A typical daily dose will contain a nontoxic dosage level of from about 0.01 mg to about 100 mg/day of a compound of the present invention. Preferred daily doses generally will be from about 1 mg to about 250 mg/day.

The compounds of this invention can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and intranasal. These compounds preferably are formulated prior to administration, the selection of which will be decided by the attending physician. Thus, another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, solvate, prodrug, enantiomer or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

The total active ingredients in such formulations comprises from 0.1% to 99.9% by weight of the formulation. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent, excipients and salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

Pharmaceutical formulations of the present invention can be prepared by procedures known in the art using well-known and readily available ingredients. For example, the compounds of formula I can be formulated with common excipients, diluents, or carriers, and formed into tablets, capsules, suspensions, powders, and the like. Examples of excipients, diluents, and carriers that are suitable for such formulations include the following: fillers and extenders such as starch, sugars, mannitol, and silicic derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl-pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as calcium carbonate and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary

ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium and magnesium stearate, and solid polyethyl glycols.

The compounds also can be formulated as elixirs or solutions for convenient oral administration or as solutions appropriate for parenteral administration, for example, by intramuscular, subcutaneous or intravenous routes. Additionally, the compounds may be formulated as sustained release dosage forms and the like. The formulations can be so constituted that they release the active ingredient only or preferably in a particular physiological location, possibly over a period of time. The coatings, envelopes, and protective matrices may be made, for example, from polymeric substances or waxes.

Compounds of formula I, generally, will be administered in a convenient formulation as determined by the attending physician. The following formulation examples are only illustrative and are not intended to limit the scope of the present invention.

Formulations

In the formulations which follow, "Active Ingredient" means a compound of formula I, a salt, solvate, racemate, enantiomer diastereomer or mixture of diastereomers, or prodrug thereof, or a combination of a compound of formula I and other effective agent for the treatment or prevention of dyslipidemia or atherosclerosis.

Formulation 1: Gelatin Capsules

Hard gelatin capsules are prepared using the following:

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	0.1 - 1000
Starch, NF	0 - 650
Starch flowable powder	0 - 650
Silicone fluid 350 centistokes	0 - 15

The formulation above may be changed in compliance with the reasonable variations provided.

A tablet formulation is prepared using the ingredients below:

Abstract

Formulation 2: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	2.5 - 1000
Cellulose, microcrystalline	200 - 650
Silicon dioxide, fumed	10 - 650
Stearate acid	5 - 15

The components are blended and compressed to form tablets.

Alternatively, tablets each containing 2.5 - 1000 mg of active ingredient are made up as follows:

Formulation 3: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	25 - 1000
Starch	45
Cellulose, microcrystalline	35
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4
Sodium carboxymethyl cellulose	4.5
Magnesium stearate	0.5
Talc	1

The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders that are then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50°-60° C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 U.S. sieve, are then added to the granules, which after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets.

Suspensions each containing 0.1 - 1000 mg of medicament per 5 ml dose are made as follows:

Formulation 4: Suspensions

Ingredient	Quantity (mg/5 ml)
Active ingredient	0.1 - 1000 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 mg
Benzoic acid solution	0.10 mL
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified water to	5 mL

The medicament is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor, and color are diluted with some of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

An aerosol solution is prepared containing the following ingredients:

Formulation 5: Aerosol

Ingredient	Quantity (% by weight)
Active ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (Chlorodifluoromethane)	70.00

The active ingredient is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to 30° C, and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remaining propellant. The valve units are then fitted to the container.

49

-37-

Formulation 6: Intravenous Solution

Ingredient	Quantity
Active ingredient	50 mg
Isotonic saline	1,000 mL

The solution of the above ingredients is intravenously administered to a patient at a rate of about 1 mL per minute.

Examples

The following examples include actual and prophetic examples. The examples herein are not all-inclusive and are not intended to limit the scope of the invention but to provide an illustration of the breadth and scope of the compounds falling within the scope of the invention. In general, commercially available reagents have been used. Every attempt has been made to teach processes and/or procedures for preparing non-commercial reagents. Where a procedure for making a reagent is not taught it is presumed that such reagent may be made by one of skill in the art following procedures to make analogous reagents taught in the available literature and standard reference texts and/or procedures involving minimal experimentation known to one of skill in the art.

Example 1

Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.

Step 1. Preparation of 2-(Toluene-4-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester.

To a mixture of 2-Amino-benzoic acid methyl ester (900 g, 6 mol) in pyridine (6 L) was added p-Toluenesulfonyl chloride (1500 g, 7.5 mol). The mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was poured into ice water, and the resultant precipitates were collected by filtration. The filtrates were dissolved in CH₂Cl₂ and the solution was washed with diluted HCl, H₂O, and dried over MgSO₄. The residue thus obtained was crystallized from ethanol to give 2-(Toluene-4-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester (1454 g, 80%).

Step 2. Preparation of 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-benzoic acid methyl ester.

A mixture of 2-(Toluene-4-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester (1000 g, 3.27 mol), ethyl 4-bromobutyrate (639 g, 3.45 mol) in 2-butanone (5.6 L) was heated at reflux for 24 hours. After the reaction was completed, the mixture was poured into ice-water, and the resultant precipitates were collected by filtration. The filtrates were washed with ethyl acetate to give 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-benzoic acid methyl ester (890 g, 65%).

Step 3. Preparation of 5-Oxo-1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-4-carboxylic acid ethyl ester.

To a heated mixture of potassium t-butoxide (371 g, 3.58 mol) in toluene (4 l) at 70° C was added 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-benzoic acid methyl ester (750 g, 1.79 mol). After the addition was completed, the mixture was cooled to room temperature then poured into ice water. The extraction with CH₂Cl₂ was successively done, and organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford crude compound 5-Oxo-1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-4-carboxylic acid ethyl ester (450 g) as a mixture of Me and Et esters.

Step 4. Preparation of 1-(Toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one.

To the mixture of 5-Oxo-1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-4-carboxylic acid ethyl ester thus obtained, were added AcOH (2.4 l), conc.HCl (800 ml) and H₂O (240 ml). The mixture was heated at reflux for 5h and poured into ice water. The pH was adjusted to about 7-8 by adding diluted aqueous NaOH. The mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was separated, dried over MgSO₄, concentrated, and the residue was crystallized from the mixture (4:1 n-hexane:AcOEt) to give 1-(Toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (278 g, 60%) as a white powder.

51

Step 5. Preparation of 1,2,3,4-Tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one.

To preheated polyphosphoric acid (PPA, 220 g) at 70-80° C was added 1-(Toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (50.0 g, 0.16 mol). The mixture was stirred for 3.0 h at the same temperature and then poured into ice water. After the pH was adjusted to about 8-9 by adding aq NaOH, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, 3:1 n-hexanes: ethyl acetate) to give 1,2,3,4-Tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (22g).

Step 6. Preparation of 5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.

To a cooled (0° C) solution of 1,2,3,4-Tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (1.5 g, 9.3 mmol) and pyridine (2.26 ml, 27.9 mmol) in dichloromethane (30 ml) was added 1M isopropylchloroformate (solution in toluene) dropwise over 10 minutes. After addition was completed, the mixture was removed from the cold bath and stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was cooled to 0° C, then treated with aqueous 1N NaOH and stirred for 30 minutes. After layer separation, the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with 1N HCl, saturated aqueous NaHCO₃, brine, then dried (Na₂SO₄) and concentrated to an oil. Purification by silica gel chromatography (eluent, 3:1 n-hexanes:ethyl acetate) provided 5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (1.91 g).

Step 7. Preparation of 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.

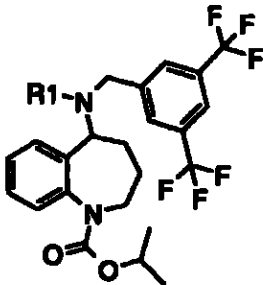
A mixture of 5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (283 mg, 1.14mmol), 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylamine (304 mg, 1.25mmol) and titanium(IV)isopropoxide (0.43 ml, 1.43 mmol) was stirred at room temperature for 6 hours. The mixture was diluted with methanol (5 ml) and treated with sodium borohydride (65 mg, 1.71 mmol), then stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was treated with 0.1N NaOH (25 ml) and stirred for 10 minutes, then filtered through Celite. The filtered residue was washed successively with diethyl ether and dichloromethane. The filtrate was transferred to a separatory funnel and the organic layer

was separated, dried (Na₂SO₄) and concentrated to provide crude 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester, which was elaborated without purification.

Step 8. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.

A solution of crude 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (200 mg, 0.42 mmol) and pyridine (0.85 ml, 10.5 mmol) in dichloromethane (2 ml) at room temperature was treated with acetic anhydride (0.79 ml, 8.4 mmol) via dropwise addition over 4 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was cooled (0° C) and treated with 1N NaOH and stirred for 30 minutes. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with 1N HCl, dried (Na₂SO₄) and concentrated to an oil. Purification by silica gel chromatography (eluent, 2:1 n-hexanes:ethyl acetate) provided 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (144 mg).

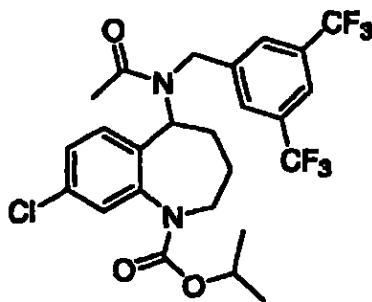
Additional compounds were prepared utilizing this same methodology in which R1 is variable and is introduced by replacement of acetic anhydride with alternative reagents following the procedure of Example 1, Step 8 for the synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



Example #	Reagent	R ¹	MS (ES+)
Example 2	methylchloroformate	methoxycarbonyl	533 (M+H)

Example 3

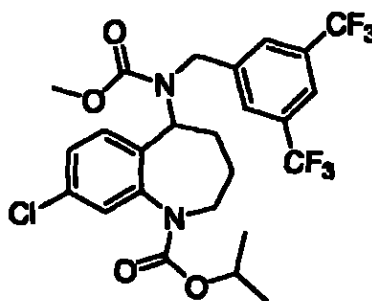
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compounds was prepared following the procedures described in Example 1 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-chlorobenzoic acid methyl ester in Example 1, step 1. MS (ES+): 551 (M+H).

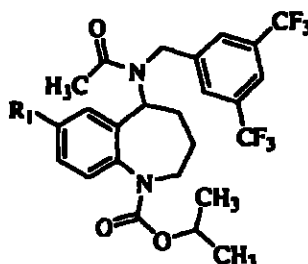
Example 4

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compounds was prepared following the procedures described in Example 1 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-chlorobenzoic acid methyl ester in Example 1, step 1 as well as replacing acetic anhydride with methyl chloroformate in Example 1, Step 8. MS (ES+): 567 (M+H).

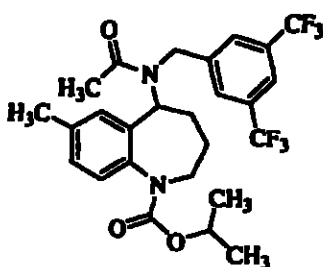
The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with alternative reagents following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 4A	2-amino-5-bromobenzoic acid methyl ester	bromo	595 (M+H)
Example 4B	2-amino-5-trifluoromethoxybenzoic acid methyl ester	trifluoromethoxy	601 (M+H)

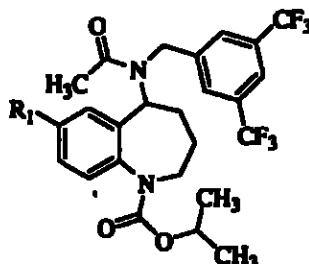
Example 5

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Purge a mixture of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.400 g, 0.672 mmol), trimethylboroxine (0.084 g, 0.672 mmol), and potassium carbonate (0.279 g, 2.02 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) with nitrogen, then add tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.077 g, 0.067 mmol) and stir at reflux for 1 h. Cool the mixture to room temperature and dilute with ethyl acetate (30 mL) and wash with water and brine (10 mL each). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (20:1 to 3:1), to provide the title compound as a white solid (0.156 g, 44%); ESI MS 531 (M+H).

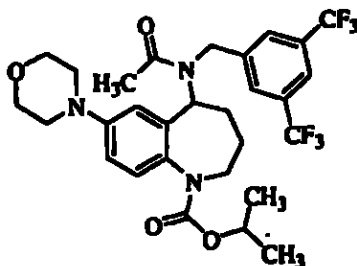
The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 5 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of trimethylboroxine with alternative reagents following the procedure of Example 5 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 5a	4-methylphenylboronic acid	4-methylphenyl	607 (M+H)
Example 5b	4-chlorophenylboronic acid	4-chlorophenyl	627 (M+H)
Example 5c	4-methoxyphenylboronic acid	4-methoxyphenyl	624 (M+H)
Example 5d	4-fluorophenylboronic acid	4-fluorophenyl	611 (M+H)
Example 5e	2-fluorophenylboronic acid	2-fluorophenyl	611 (M+H)
Example 5f	2-trifluoromethylphenylboronic acid	2-trifluoromethylphenyl	662 (M+H)
Example 5g	2-methylphenylboronic acid	2-methylphenyl	607 (M+H)
Example 5h	phenylboronic acid	Phenyl	593 (M+H)
Example 5i	4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid	4-(trifluoromethyl)phenyl	661 (M+H)

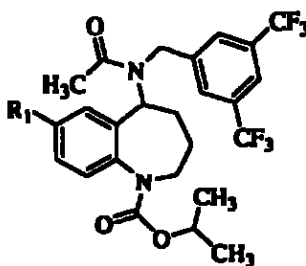
Example 6

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-morpholino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Combine tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.031 g, 0.034 mmol), racemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphyl (0.064 g, 0.102 mmol) and sodium *t*-butoxide (0.045 g, 0.470 mmol) in toluene (2 mL) and purge this suspension with nitrogen at room temperature for 5 min. Add morpholine (0.033 mL, 0.369 mmol) followed by isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.200 g, 0.336 mmol) and heat this mixture at 80 °C under nitrogen for 1 h. Cool the reaction mixture to room temperature, dilute the mixture with dichloromethane, filter through Celite, and concentrate under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (20:1 to 1:2), to provide the title compound as an off-white solid (0.130 g, 64%); APCI MS 603 (M+H).

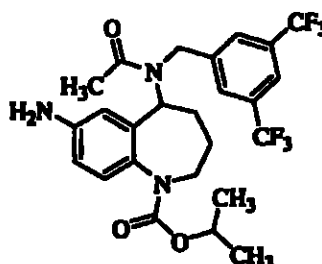
The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 6 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of morpholine with alternative reagents following the procedure of Example 6 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-morpholino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 6a	4-methylpiperazine	<i>N</i> -methylpiperazinyl	615 (M+H)
Example 6b	benzophenoneimine	benzhydrylideneamino	696 (M+H)
Example 6c	Aniline	phenylamino	609 (M+)
Example 6d	Pyrrolidine	pyrrolidin-1-yl	586 (M+H)
Example 6e	azetidin-2-one	2-oxo-azetidin-1-yl	586 (M+H)
Example 7	pyrrolidin-2-one	2-oxo-pyrrolidin-1-yl	600 (M+H)
Example 8	Azetidine	azetidin-1-yl	572 (M+H)
Example 9	Methanol	Methoxy	547 (M+H)

Example 10

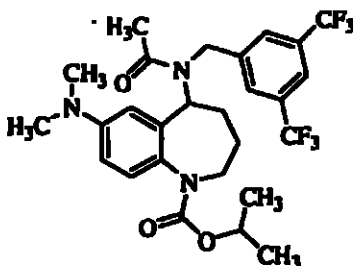
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Add 2 N hydrochloric acid (2 mL) to a solution of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-(benzhydrylideneamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (example 6b) (0.920 g, 1.32 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) at room temperature and stir for 15 min. Dilute the mixture with ethyl acetate (20 mL) and wash with saturated sodium hydrogen carbonate solution and brine (10 mL each). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (1:1), to provide the title compound as an off-white solid (0.526 g, 75%); APCI MS 531 (M+H).

Example 11

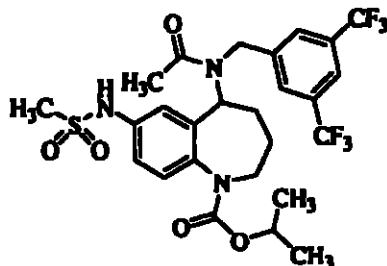
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Add sodium cyanoborohydride (0.035 g, 0.564 mmol) in one portion to a solution of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.188 mmol) and 37% aqueous formaldehyde (0.020 mL, 0.621 mmol) in acetonitrile (6 mL) at room temperature. Add acetic acid over 40 min to the resulting clear solution and stir for 2 h. Dilute the reaction with ethyl acetate (30 mL) and wash with 2 N sodium hydroxide (10 mL) and brine (20 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (20:1 to 3:1), to provide the title compound as a colorless gum (0.059 g, 56%), APCI MS 560 (M+H).

Example 12

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-methanesulfonylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



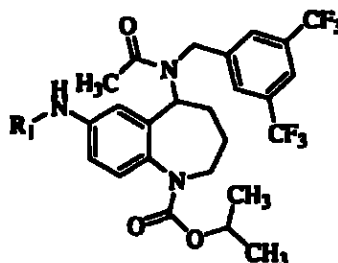
Add methanesulfonyl chloride (8 $\square$ l, 0.103 mmol) dropwise to a suspension of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.050 g, 0.094 mmol) and pyridine (8 $\square$ l, 0.103 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0 °C under atmosphere of nitrogen. Stir the

9

-47-

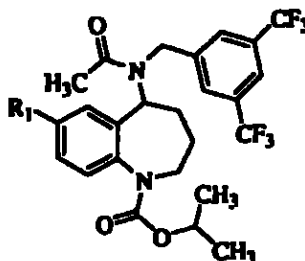
suspension for 30 min, then remove the cooling bath and warm to room temperature while stirring overnight. Dilute the mixture with dichloromethane (30 mL) and wash with 2 N hydrochloric acid, water, and brine (10 mL each). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with ethyl acetate/hexanes (10:1 to 1:2), to provide the title compound as a white solid (0.037 g, 65%): ESI MS 610 (M+H).

The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 12 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of methanesulfonyl chloride with alternative reagents following the procedure of Example 19 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 13	acetic anhydride	Acetyl	574 (M+H)
Example 14	benzenesulfonyl chloride	benzenesulfonyl	672 (M+H)
Example 15	benzoyl chloride	Benzoyl	636 (M+H)

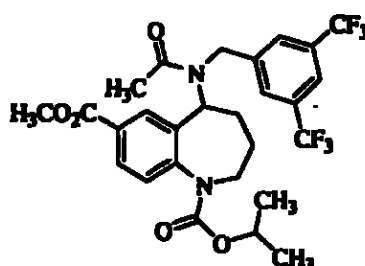
The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 5 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of trimethylboroxine with alternative reagents following the procedure of Example 5 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 16	tributyl(vinyl)tin	Vinyl	543 (M+H)
Example 17	tributyl(1-methoxyvinyl)tin	7-acetyl	559

Example 18

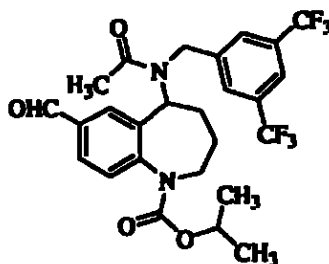
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-methylcarboxylate-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Purge with a suspension of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.400 g, 0.671 mmol), triethylamine (0.20 mL, 1.48 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.080 g, 0.070 mmol) in acetonitrile (3 mL) and methanol (1 mL) with carbon monoxide gas at room temperature in a high pressure vessel for 5 min. Pressurize the vessel with carbon monoxide gas to 20 psi and heat the mixture at 60 °C for 16 h. Cool the mixture to room temperature and dilute with ethyl acetate (30 mL) and wash with water (3 x 10 mL) and brine (25 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (20:1 to 3:1), to provide the title compound as a white solid (0.320 g, 83%): APCI MS 575 (M+H).

62
61**Example 19**

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-formyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.

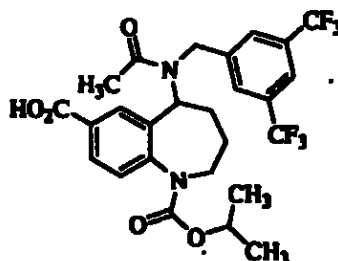


This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 18 wherein replacement of methanol with triethylsilane following the procedure of Example 18 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-methylcarboxylate-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.

ESI MS m/z 545 [$C_{26}H_{26}F_6N_2O_4 + H$]⁺

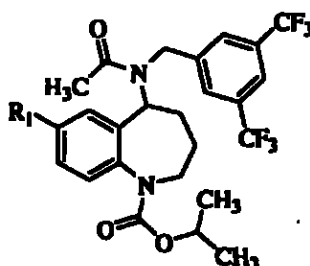
Example 20

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-carboxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Add 2 N sodium hydroxide solution (2 mL) to a solution of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.174 mmol) in methanol (5 mL) at 0 °C and allow to stir for 30 min. Acidify to pH 4 with 2 N hydrochloric acid solution and extract the aqueous mixture with ethyl acetate (3 x 10 mL). Wash the organic layer with water and brine (10 mL each). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by triturating with water, to provide the title compound as a white solid (0.091 g, 96%): APCI MS 561 (M+H).

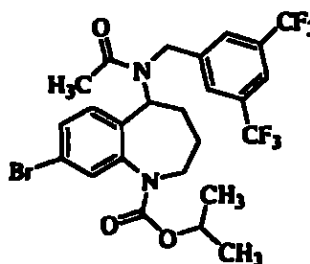
The following Example was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with alternative reagents following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 21	2-amino-5-fluorobenzoic acid methyl ester	Fluoro	535 (M+H)

Example 22

Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



Step 1. Preparation of Methyl 4-bromo-2-nitrobenzoate

Add concentrated sulfuric acid (7 mL) to a solution of commercially available 4-bromo-2-nitrobenzoic acid (25.0 g, 102 mmol) in methanol (150 mL), and heat at reflux for 16 hours. Cool the reaction to room temperature and pour into water (500 mL) and adjust the pH of the suspension to 9 with solid sodium carbonate. Extract the solution with ethyl acetate (2 x 250 mL), then combine the organic extracts and wash with brine (100 mL), dry over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure

94
03

to afford the title compound as a pale amber oil, which crystallizes upon standing (20.5 g, 78%)

Step 2. Preparation of Methyl 2-amino-4-bromobenzoate

Add tin(II) chloride (65.9 g, 292 mmol) to a suspension of methyl 4-bromo-2-nitrobenzoate (15.2 g, 58.4 mmol) in concentrated hydrochloric acid (120 mL) at room temperature and stir for 24 h. Slowly pour the mixture into water (700 mL) and adjust the pH to 9 with solid potassium hydroxide. Filter the white suspension through Celite, then stir the filter cake with ethyl acetate and filter that suspension. Separate the filtrate and extract the aqueous layer with ethyl acetate (200 mL). Combine the organic layers, dry over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid (11.3 g, 84 %)

Step 3. Preparation of Methyl 4-bromo-2-isopropoxycarbonylaminobenzoate

Add isopropyl chloroformate (104 mL, 104 mmol, 1.0 M in toluene) dropwise to a solution of methyl 2-amino-4-bromobenzoate (14.5 g, 63.0 mmol) and pyridine (10.3 mL, 126.0 mmol) in dichloromethane (210 mL) at room temperature under nitrogen and stir for 5.5 h. Pour the reaction into water (500 mL) and separate the layers. Extract the aqueous layer with dichloromethane (2 x 100 mL) and combine the organic extracts and wash with 2 N HCl, saturated sodium bicarbonate and brine (100 mL each), then dry over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure to afford the title compound as a pale orange solid (19.2 g, 96%)

Step 4. Preparation of Methyl 4-bromo-2-[isopropoxycarbonyl-(3-methoxycarbonylpropyl)amino]benzoate

Heat a suspension of methyl 4-bromo-2-isopropoxycarbonylaminobenzoate (19.2 g, 60.7 mmol), methyl 4-iodobutyrate (16.4 mL, 121 mmol) and cesium carbonate (39.6 g, 121 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (240 mL) under nitrogen at 80 °C for 24 h. Cool the mixture to room temperature and pour into a saturated ammonium chloride solution (500 mL) and extract with ethyl acetate (3 x 200 mL). Combine the organic extracts and wash with water (2 x 400 mL), brine (100 mL), then dry the solution over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using

chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as an orange oil (15.9 g, 63%): APCI MS 416 (M+H)

Step 5. Preparation of Isopropyl 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate

Add a solution of methyl 4-bromo-2-[isopropoxycarbonyl-(3-methoxycarbonylpropyl)amino] benzoate (15.9 g, 38.2 mmol) in toluene (500 mL) over 0.5 h to a suspension of potassium *t*-butoxide (8.57 g, 76.4 mmol) in toluene (1800 mL) at 70 °C under nitrogen. After 7 h, cool the mixture to room temperature and pour the suspension into ice water (2000 mL) and adjust the pH of the solution to 3 with 2 N HCl (25 mL) and separate the layers. Extract the aqueous layer with ethyl acetate (3 x 200 mL), then combine the organic extracts, dry the solution over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure to provide 1-isopropyl-4-methyl-8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate as an orange semi-solid (11.8 g, 80%). Dissolve 1-isopropyl-4-methyl-8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate (11.8 g, 30.7 mmol) in glacial acetic acid (72 mL) and add water (6.5 mL) followed by concentrated hydrochloric acid (22.6 mL) and heat the resulting solution at reflux for 45 min. Cool the mixture to room temperature and pour the solution into ice water (500 mL) and adjust the pH to 8 with potassium hydroxide (85 g) in water (200 mL). Extract this mixture with ethyl acetate (3 x 150 mL) and combine the organic extracts and dry them over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. The crude material is purified using chromatography on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to afford the title compound as a yellow solid (5.24 g, 52%): ESI MS 326 (M+H).

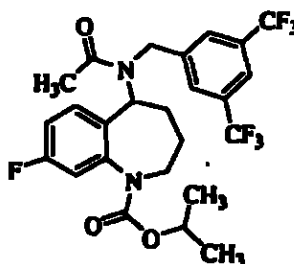
Step 6. Preparation of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.

Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (5.47 g, 22.5 mmol) followed by titanium isopropoxide (5.98 mL, 20.1 mmol) to a solution of isopropyl 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b]azepine-1-carboxylate (5.24 g, 16.1 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) at room temperature under nitrogen and stir the solution for 4 h. Dilute the reaction with methanol (40 mL) and slowly add sodium borohydride (0.912 g, 24.1 mmol)

over 15 min to the reaction and stir at room temperature for 3.5 h. Quench the reaction with addition of 2 N NaOH (50 mL) and water (50 mL) and stir for 0.5 h. Filter the mixture and wash the solids with ethyl acetate/ethanol (4:1, 3 x 100 mL). Separate the filtrate and wash the organic layer with 2 N NaOH, 2 N HCl, and brine (50 mL each), then dry the solution over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure to afford isopropyl 5-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate as a white solid. Add acetic anhydride (22.6 mL, 241 mmol) dropwise to a suspension of isopropyl 5-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (8.89 g, 16.1 mmol) and pyridine (19.6 mL, 241 mmol) in dichloromethane (64 mL) under nitrogen cooled to 0 °C. After the addition is complete, remove the cooling bath and warm the reaction to room temperature and stir for 12 h. Dilute the mixture with dichloromethane (100 mL) and wash with 2 N hydrochloric acid (2 x 50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL) and brine (50 mL). Dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to afford the title compound as a white solid (7.60 g, 79%, 2 steps): ESI MS 595 (M+H).

Example 23

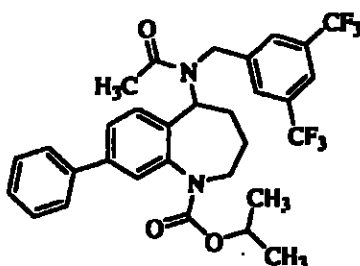
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 22 by replacement of methyl 2-amino-4-bromobenzoate with 2-amino-4-fluorobenzoate following the procedure of Example 22, Steps 1-6 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate. EI MS 535 (M+H).

67
66**Example 24**

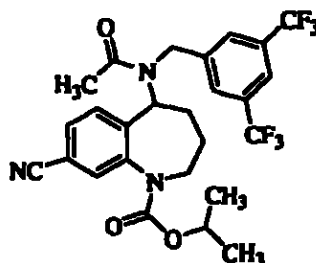
Synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-phenyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Add a solution of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.080 g, 0.134 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) to phenylboronic acid (0.024 g, 0.202 mmol), palladium acetate (0.0015 g, 0.0067 mmol), 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (0.0047 g, 0.013 mmol) and potassium fluoride (0.023 g, 0.403 mmol) and purge with nitrogen and stir for 2 h at room temperature, then at 50 °C for 12 h. After this initial period, additional phenylboronic acid (0.024 g, 0.202 mol), palladium acetate (0.0015 g, 0.0067 mmol), 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (0.0047 g, 0.013 mmol) and potassium fluoride (0.023 g, 0.403 mmol) is added and the reaction is heated at 50 °C for 1 h. Cool the reaction to room temperature and dilute with ethyl acetate (30 mL) and wash with 2 N sodium hydroxide and brine (10 mL each). Dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.058 g, 72%): ESI MS 593 (M+H).

68
67**Example 25**

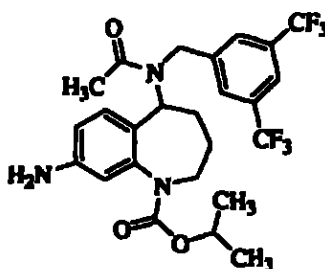
Synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-cyano-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



Purge with nitrogen, a solution of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.074 g, 0.124 mmol) and zinc cyanide (0.014 g, 0.124 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (2 mL) in a 10 mL microwave vial. Add tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.0043 g, 0.0037 mmol) and irradiate the mixture at 175 °C for 0.5 h (60-80 Watts). Add a second portion of zinc cyanide (0.014 g, 0.124 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (0.0043 g, 0.0037 mmol) and continue irradiating for 8 min. Cool the mixture to room temperature and dilute with ethyl acetate (35 mL) and wash with water (3 x 25 mL) and brine (25 mL each), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a crushable white foam (0.034 g, 51%); ESI MS 542 (M+H).

Example 26

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



69
68

Step 1. Preparation of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-(benzhydrylidencamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate

Combine tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.077 g, 0.084 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphyl (0.157 g, 0.252 mmol) and sodium *t*-butoxide (0.113 g, 1.18 mmol) in toluene (5 mL) and purge this suspension with nitrogen at room temperature for 5 min. Add benzophenoneimine (0.155 mL, 0.924 mmol) followed by isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.500 g, 0.840 mmol) and heat this mixture at 80 °C under nitrogen for 1 h. Cool the mixture to room temperature, dilute with dichloromethane and filter through Celite. Remove the filtrate solvent under reduced pressure and purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as an orange oil (0.520 g, 89%): APCI MS 696 (M+H).

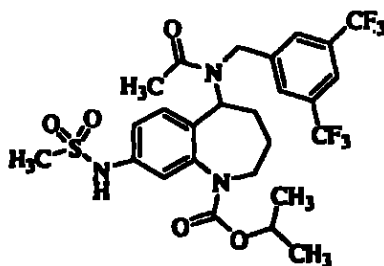
Step 2. Preparation of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate

Add 2 N hydrochloric acid (0.19 mL) to a solution of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-(benzhydrylidencamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.520 g, 0.747 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) at room temperature and stir for 3 h. Dilute the mixture with ethyl acetate (20 mL) and wash with saturated sodium bicarbonate solution and brine (10 mL each), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (1:1), to provide the title compound as an off-white solid (0.297 g, 75%): 530 (M-H).

69

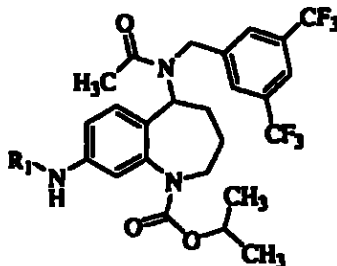
Example 27

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methanesulfonylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Add methanesulfonyl chloride (13 μ l, 0.170 mmol) dropwise to a suspension of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.082 g, 0.154 mmol) and pyridine (15 μ l, 0.185 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0 °C under nitrogen. Stir the orange suspension for 0.5 h, then remove the cooling bath and warm the mixture to room temperature and stir overnight. Dilute the mixture with dichloromethane (30 mL) and wash with 2 N HCl, water and brine (10 mL each), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexanes (70:30), to provide the title compound as a white solid (0.055 g, 58%); ESI MS 610 (M+H).

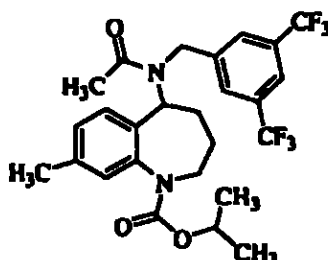
The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 27 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of methanesulfonyl chloride with alternative reagents following the procedure of Example 27 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methanesulfonylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 28	acetic anhydride	Acetyl	574 (M+H)
Example 29	benzenesulfonyl chloride	benzenesulfonyl	670 (M+H)
Example 30	benzoyl chloride	Benzoyl	636 (M+H)

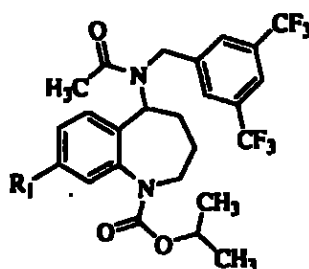
Example 31

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Purge with nitrogen, a suspension of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.153 g, 0.257 mmol), trimethylboroxine (36 $\square$ l, 0.257 mmol), and potassium carbonate (0.106 g, 0.771 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (2 mL) in a 10 mL microwave vessel. Add tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.030 g, 0.026 mmol) and irradiate the mixture at 150 $^{\circ}$ C for 20 min (50 W). Dilute the mixture with ethyl acetate (20 mL), wash with water and brine (10 mL each), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue first using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.056 g, 41%): 531 (M+H).

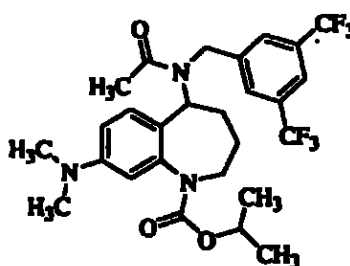
The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 31 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of trimethylboroxine with alternative reagents following the procedure of Example 31 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 32	tributyl(vinyl)tin	Vinyl	543 (M+H)
Example 33	ethylboronic acid	Ethyl	545 (M+H)

Example 34

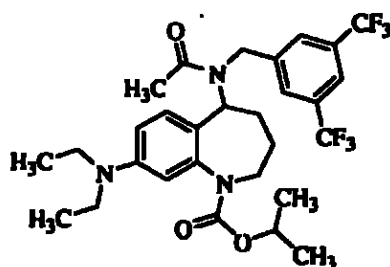
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Add sodium cyanoborohydride (0.011 g, 0.175 mmol) in one portion to a solution of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.031 g, 0.058 mmol) and 37% aqueous formaldehyde (0.014 mL, 0.192 mmol) in acetonitrile (3.2 mL) at room temperature. Add acetic acid over 40 min to the resulting clear solution and stir for 2 h. Dilute the reaction with methylene chloride (30 mL) and wash with 2 N NaOH (10 mL) and brine (20 mL), then dry over sodium sulfate, filter and remove solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.021 g, 64%); ESI MS 560 (M+H).

Example 35

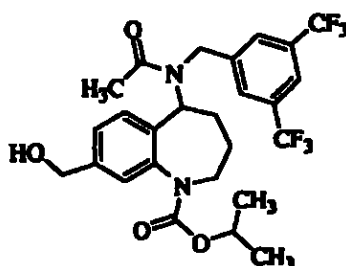
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-diethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 34 wherein replacement of formaldehyde with acetaldehyde following the procedure of Example 34 for the synthesis of Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.

Example 36

Synthesis of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-hydroxymethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



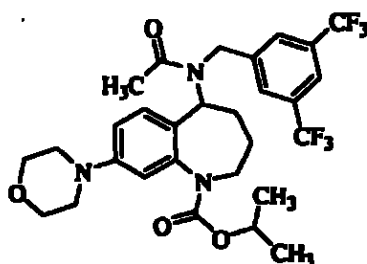
Add butyl lithium (0.157 mL, 0.252 mmol, 1.6 M in hexanes) dropwise to a solution of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.168 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) under nitrogen at -78 °C and stir for 1 h. Add *N,N*-dimethylformamide (0.052 mL, 0.672 mmol) dropwise to the cold solution and stir for 40 min at -78°C then warm to room temperature. Quench the reaction with saturated aqueous ammonium chloride (10 mL) and dilute with ethyl acetate (20 mL). Separate the layers and wash the organic layer with water (2 x 30 mL) and brine (30 mL), then dry over sodium sulfate, filter and remove

74
73

solvent under reduced pressure to provide the crude aldehyde. Dissolve the crude aldehyde (0.091 g, 0.167 mmol) in methanol (3 mL) and add sodium borohydride (0.019 g, 0.501 mmol) in one portion at room temperature. After stirring for 3 h, dilute the reaction with ethyl acetate (25 mL) and wash with brine (40 mL), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the crude material by chromatography on silica gel, eluting with acetonitrile to provide the title compound as an off-white solid (0.008 g, 8%); ESI MS 547 (M+H).

Example 37

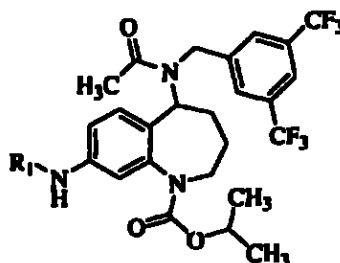
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-morpholin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Combine tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.015 g, 0.017 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.031 g, 0.050 mmol) and sodium *t*-butoxide (0.023 g, 0.235 mmol) in toluene (3 mL) in a 10 mL microwave vessel and purge this suspension with nitrogen at room temperature for 5 min. Add morpholine (0.016 mL, 0.185 mmol) followed by isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.168 mmol) and irradiate this mixture at 110 °C for 15 min. Dilute the cooled mixture with dichloromethane and filter through Celite. Remove the filtrate solvent under reduced pressure and purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound a yellow solid (0.041 g, 40%); ESI MS 602 (M+H)

The following Examples were prepared utilizing the same methodology described in Example 37 wherein R1 is a variable and is introduced by replacement of morpholine with alternative reagents following the procedure of Example 37 for the synthesis of

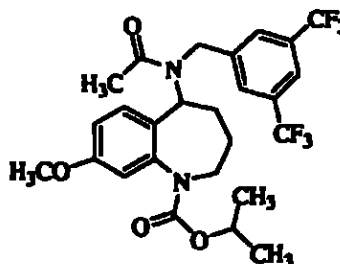
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-morpholin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 38	Pyrrrolidine	pyrrolidin-1-yl	586 (M+H)
Example 39	Ethylamine	ethylamino	
Example 40	Azetidine	azetidin-1-yl	572 (M+H)

Example 41

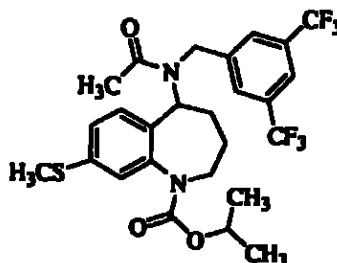
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



Combine isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.168 mmol), palladium acetate (0.001 g, 0.0033 mmol), 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.002 g, 0.0041 mmol), cesium carbonate (0.082 g, 0.252 mmol), and methanol (0.03 mL, 0.67 mmol) in toluene (1 mL) in a 10 mL microwave vessel and irradiate the mixture at 110 °C for 30 min (45 W). Dilute the mixture with ethyl acetate (20 mL), filter through Celite® and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.028 g, 30%); ESI MS 547 (M+H)

76
K**Example 42**

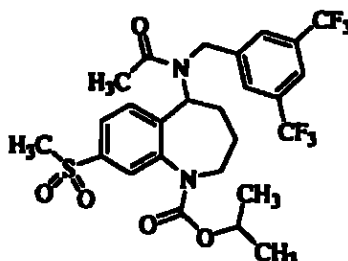
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-thiomethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Combine isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.168 mmol) and sodium thiomethoxide (0.018 g, 0.252 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (0.34 mL) in a 10 mL microwave vessel and irradiate at 100 °C for 40 min (50 W). Dilute the mixture with ethyl acetate (20 mL) and wash with water (2 x 25 mL) and brine (25 mL). Dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the crude material using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.033 g, 35%). ESI MS 563 (M+H).

Example 43

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methanesulfonyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate

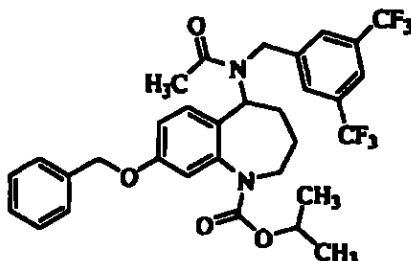


Add a solution of oxone (0.111 g, 0.181 mmol) in water (1 mL) dropwise to a solution of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-thiomethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.034 g, 0.060 mmol) in methanol (2 mL) at 0 °C. Warm the white suspension to room temperature and stir for 1 h. Dilute the

reaction with water (25 mL) and extract with ethyl acetate (2 x 10 mL). Dry the combined organic extracts over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexanes (70:30), to provide the title compound as a white solid (0.016 g, 44%): ESI MS 595 (M+H).

Example 44

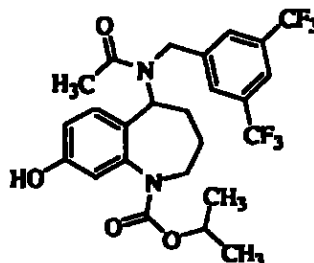
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-benzyloxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Combine isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.168 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.0031 g, 0.0033 mmol), 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.0043 g, 0.010 mmol), cesium carbonate (0.082 g, 0.252 mmol) and benzyl alcohol (0.035 mL, 0.336 mmol) in toluene (0.67 mL) in a sealed tube and heat at 110 °C for 20 h. Dilute the cooled mixture with dichloromethane (50 mL) and filter through Celite. Remove the filtrate solvent under reduced pressure and first purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.054 g, 52%): ESI MS 623 (M+H).

Example 45

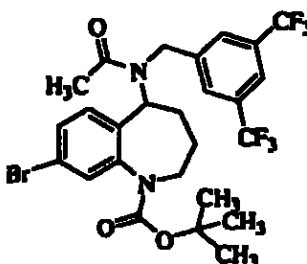
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Combine isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-benzyloxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.050 g, 0.080 mmol) and 10% palladium on carbon (50% wet, 10 mg) in ethanol (3 mL) and stir at room temperature under an atmosphere of hydrogen (1 atm) for 19 h. Filter the reaction through Celite, rinse the filter cake with ethyl acetate and remove the filtrate solvent under reduced pressure. Purify the crude material using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.054 g, 52%); ESI MS 533 (M+H).

Example 46

***tert*-Butyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate**

**Step 1. Preparation of 8-Bromo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-one**

Dissolve 1-isopropyl-4-methyl-8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate (4.47 g, 11.6 mmol) in glacial acetic acid (32 mL). Add water (2.9 mL) followed by concentrated HCl (9.9 mL) and heat the orange solution at reflux for 24 h. Cool the mixture to room temperature and remove the solvents under reduced pressure. Add 2 N NaOH to the residue and extract this mixture with ethyl acetate (3 x 100 mL),

then combine the organic extracts, dry the solution over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the crude material using chromatography on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide 8-bromo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-one as an orange solid (1.39 g, 50%).

Step 2. Preparation of *tert*-Butyl 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.

Add di-*tert*-butyl-dicarbonate (0.189 g, 0.866 mmol) to a solution of 8-bromo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-one (0.104 g, 0.433 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.15 mL, 0.866 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.010 g, 0.087 mmol) in dichloromethane (1 mL) at 0 °C and slowly warm to room temperature. After 6 h add more di-*tert*-butyl-dicarbonate (0.189 g, 0.866 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.15 mL, 0.866 mmol) and stir at room temperature for 15 h. Remove the solvent under reduced pressure and purify the crude material using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to afford *tert*-butyl 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate as an off-white solid (0.097 g, 66%).

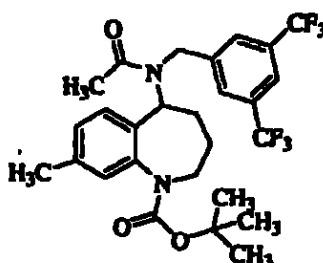
Step 3. Preparation of *tert*-Butyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate

Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (1.49 g, 6.13 mmol) followed by titanium isopropoxide (1.60 mL, 5.47 mmol) to a solution of *tert*-butyl 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b]azepine-1-carboxylate (1.49 g, 4.38 mmol) in tetrahydrofuran (17.5 mL) at room temperature under nitrogen and stir the solution for 14 h. Dilute the reaction with methanol (35 mL) and slowly add sodium borohydride (0.248 g, 6.57 mmol) to the reaction and stir at room temperature for 3 h. Add 2 N NaOH (20 mL) and water (20 mL) to the reaction and stir for 0.5 h. Filter the mixture and wash the solids with ethyl acetate (3 x 75 mL). Separate the filtrate and wash the organic layer with brine (25 mL), then dry the solution over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure to afford *tert*-butyl 5-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate as a white solid. Add acetic anhydride (6.0 mL, 64.0 mmol) dropwise to a suspension of *tert*-butyl 5-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)-

8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (2.42 g, 4.26 mmol) and pyridine (5.2 mL, 64.0 mmol) in dichloromethane (17 mL) under nitrogen cooled to 0 °C. After the addition is complete, remove the cooling bath and warm the reaction to room temperature and stir for 12 h. Dilute the mixture with dichloromethane (25 mL) and wash with 2 M potassium hydrogen sulfate and saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL each). Dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to afford the title compound as a white solid.

Example 47

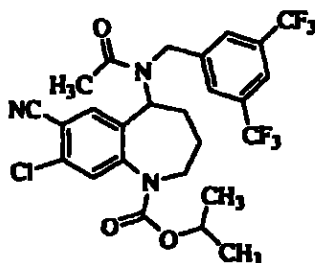
tert-Butyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Combine *tert*-butyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.438 g, 0.719 mmol), methylboronic acid (0.086 g, 1.44 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (0.059 g, 0.072 mmol) and cesium fluoride (0.328 g, 2.16 mmol) in dioxane (2.5 mL) in a 10 mL microwave vessel and irradiate this mixture at 110 °C for 80 min. Dilute the cooled mixture with dichloromethane and filter through Celite®. Remove the filtrate solvent under reduced pressure and purify the residue first using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to afford the title compound as a white solid (0.116 g, 30%).

81
40**Example 48**

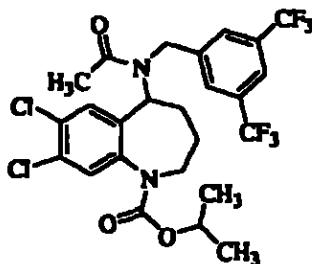
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-chloro-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



Purge with nitrogen a suspension of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.159 mmol) and zinc cyanide (0.023 g, 0.198 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3 mL) at room temperature in a 10 mL microwave vessel. Add tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.006 g, 0.0047 mmol) and irradiate the mixture at 175 °C for 5 min (50-75 W). Cool the mixture to room temperature and dilute with ethyl acetate (30 mL) and wash with water (3 x 10 mL) and brine (25 mL), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.051 g, 56%); ESI MS 576 (M+H).

Example 49

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7,8-dichloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.

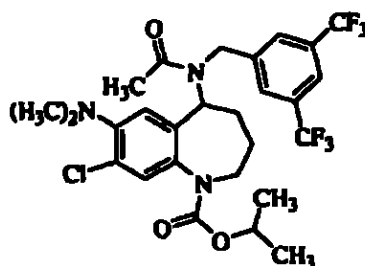


Irradiate a suspension of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.100 g, 0.159 mmol) and copper(I) chloride (0.017 g, 0.175 mmol) in *N,N*-

dimethylformamide (1.5 mL) in a 10 mL microwave vessel at 160 °C for 60 min (170 W). Cool the mixture to room temperature and dilute with ethyl acetate (30 mL) and wash with water (2 x 30 mL) and brine (30 mL), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the mixture using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), ESI MS 585 (M+H).

Example 50

Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-chloro-7-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



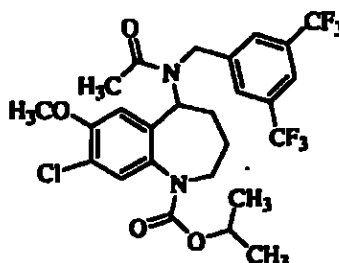
Combine isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.075 g, 0.119 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.003 g, 0.0029 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.006 g, 0.012 mmol), sodium *tert*-butoxide (0.029 g, 0.298 mmol) and dimethylamine (0.071 mL, 0.143 mmol, 2.0 M in THF) in toluene (0.5 mL) in a 10 mL microwave vessel and irradiate at 110 °C for 20 min (50 W). Add a large excess of dimethylamine (2 mL, 4 mmol, 2.0 M in THF) and irradiate at 110 °C for 20 min. Dilute the cooled mixture with ethyl acetate (25 mL) and filter through Celite. Remove the filtrate solvent under reduced pressure and purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as an off-white solid (0.037 g, 52%): ESI MS 594 (M+H).

8/3
22

-70-

Example 51

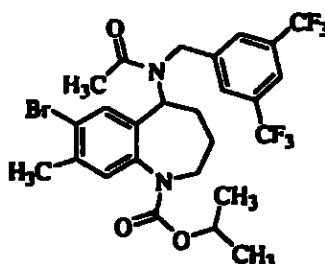
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-chloro-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Combine isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.050 g, 0.079 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.0014 g, 0.0015 mmol), 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.002 g, 0.0047 mmol), cesium carbonate (0.039 g, 0.119 mmol) and methanol (0.016 mL, 0.397 mmol) in toluene (1 mL) in a sealed tube and heat at 110 °C for 24 h. Dilute the cooled mixture with ethyl acetate (25 mL) and filter through Celite. Remove the filtrate solvent under reduced pressure and first purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.017 g, 37%); ESI MS 581 (M+H).

Example 52

Isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



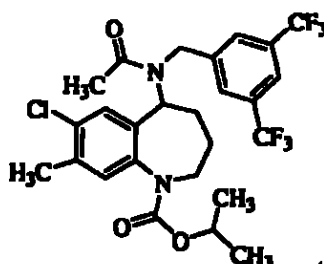
Add bromine (0.016 mL, 0.303 mmol) dropwise to a solution of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.153 g, 0.288 mmol) in glacial acetic acid (2.8 mL) and heat at 50 °C under nitrogen for 18 h. Cool the mixture to room temperature,

8/4
23

dilute with ethyl acetate (50 mL) and wash with saturated sodium bicarbonate (2 x 50 mL) and 10% aqueous sodium thiosulfate (50 mL), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure to provide the title compound as a white solid (0.176 g, >99%): ESI MS 609 (M+H).

Example 53

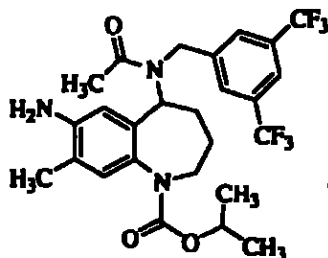
Isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-chloro-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Irradiate a suspension of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (0.053 g, 0.087 mmol) and copper(I) chloride (0.013 g, 0.130 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (0.35 mL) in a 10 mL microwave vessel at 160 °C for 20 min (110 W). Cool the mixture to room temperature and dilute with ethyl acetate (30 mL) and wash with water (2 x 40 mL) and brine (25 mL), then dry the organic layer over sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. The crude material was first purified using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.014 g, 29%): ESI MS 565 (M+H).

Example 54

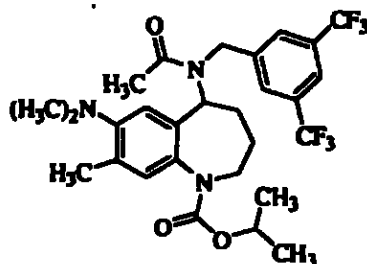
Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-amino-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 26 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate with isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 26, Steps 1-2 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate. CI MS 546 (M+H).

Example 55

Isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-dimethylamino-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 50 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate with isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate the procedure of Example 50 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-chloro-7-

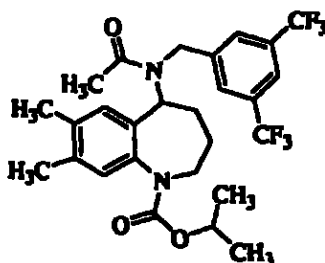
8/6
25

-73-

dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate. ESI MS m/z 574 (M+H).

Example 56

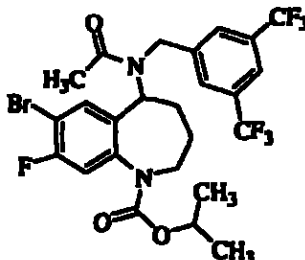
Isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



Combine isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate (0.058 g, 0.095 mmol), methylboronic acid (0.011 g, 0.190 mmol), palladium acetate (0.0009 g, 0.004 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (0.0036 g, 0.0087 mmol) and potassium phosphate monohydrate (0.044 g, 0.190 mmol) in toluene (2 mL) and heat in a sealed tube at 100 °C for 24 h. Dilute the cooled mixture with ethyl acetate (30 mL) and filter through Celite. Remove the filtrate solvent under reduced pressure and purify the residue using chromatography on silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (60:40), to provide the title compound as a white solid (0.020 g, 38%): ESI MS 545 (M+H).

Example 57

Isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate



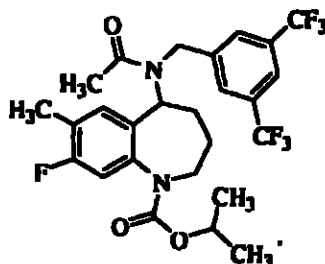
This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 56 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-

97
46

bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate with isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 56 for the synthesis of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate. ESI MS 613 (M+H).

Example 58

Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-fluoro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylate



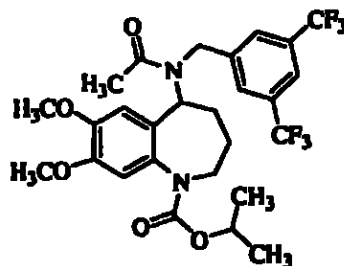
This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 56 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate with isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 56 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate. ESI MS 549 (M+H).

8/8
207

-75-

Example 59

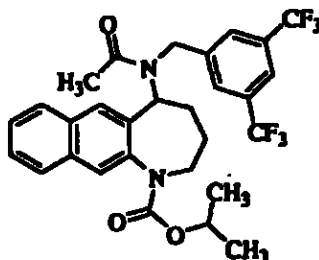
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 2-amino-4,5-dimethoxybenzoate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. CI MS 577 (M+H).

Example 60

Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-naphtho[2,3-b]azepine-1-carboxylate.



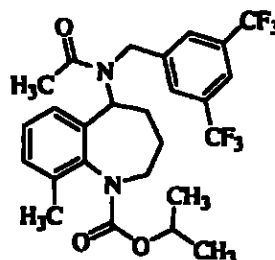
This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 3-amino-naphthalene-2-carboxylate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. CI MS 567 (M+H).

8/4
A8

-76-

Example 61

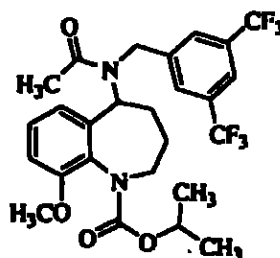
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 2-amino-3-methylbenzoate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. CI MS 531 (M+H).

Example 62

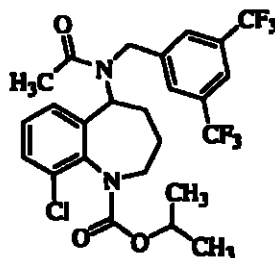
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-9-methoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 2-amino-3-methoxybenzoate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. CI MS 547 (M+H).

Example 63

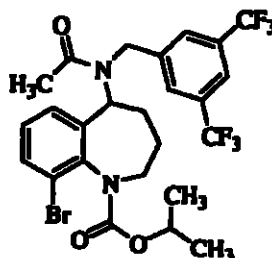
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-9-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 2-amino-3-chlorobenzoate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. CI MS 551 (M+H).

Example 64

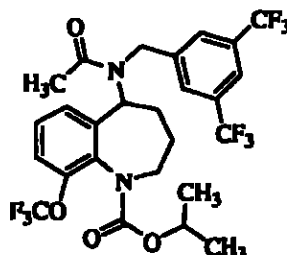
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-9-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 2-amino-3-bromobenzoate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. CI MS 595 (M+H).

Example 65

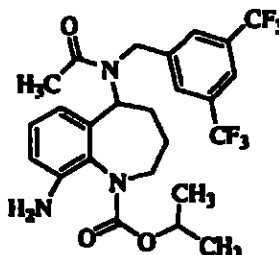
Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-9-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 2-amino-3-trifluoromethoxybenzoate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. CI MS 601 (M+H).

Example 66

Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate.



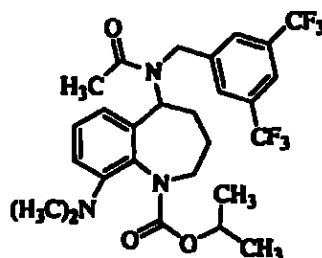
This compound was prepared utilizing the same methodology described in Example 26 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate with isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-9-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 26, Steps 1-2 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate. CI MS 532 (M+H).

92
a1

-79-

Example 67

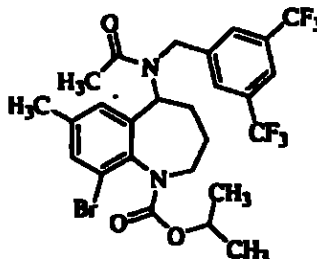
Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound prepared utilizing the same methodology described in Example 50 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate with isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)amino]-9-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 50 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)amino]-8-chloro-7-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate. CI MS 560 (M+H).

Example 68

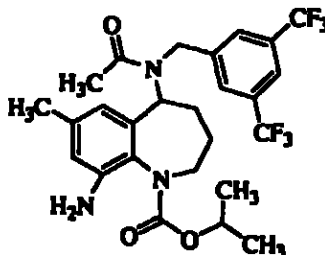
Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-bromo-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein replacement of 2-amino-benzoic acid methyl ester with methyl 2-amino-3-bromo-5-methylbenzoate following the procedure of Example 1, Steps 1-8 for the synthesis of 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. ESI MS 609 (M+H).

Example 69

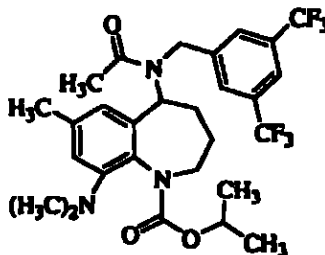
Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-amino-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound prepared utilizing the same methodology described in Example 26 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate with isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-bromo-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 26, Steps 1-2 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate. CI MS 546 (M+H).

Example 70

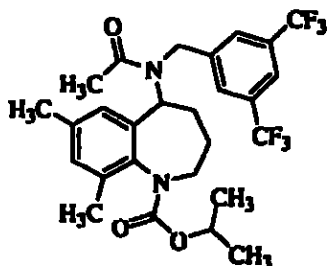
Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-dimethylamino-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound prepared utilizing the same methodology described in Example 51 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate with isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-bromo-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 51 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bistrifluoromethylbenzyl)amino]-8-chloro-7-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate. CI MS 574 (M+H).

PH
a3**Example 71**

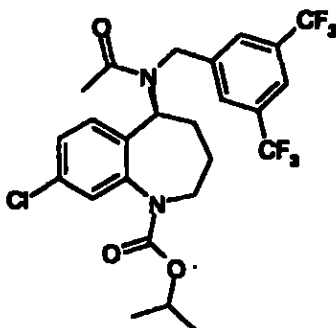
Isopropyl 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylate.



This compound prepared utilizing the same methodology described in Example 56 wherein replacement of isopropyl-5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7-bromo-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate with isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-bromo-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate following the procedure of Example 56 for the synthesis of isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-7,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate. ESI MS 545 (M+H).

Example 72

(S)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester(isomer 1)

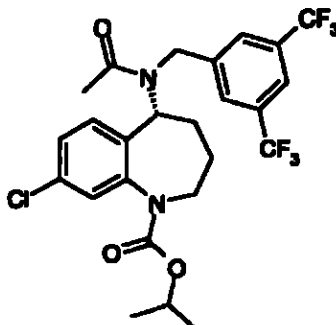


The title compound was obtained by chiral resolution of Example 3 on a Chiralpak AD-H (0.46x150 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 40% propan-2-ol in heptane, R_t = 2.72 min, wavelength: 225 nm. EE = 100%. MS (ES+): 551 (M+H).

-82-

Example 73

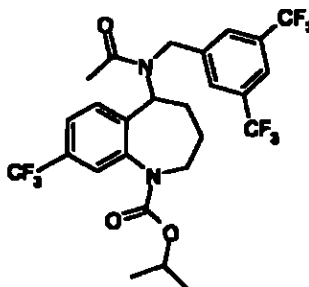
(R)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The title compound was obtained by chiral resolution of Example 3 on a Chiralpak AD-H (0.46x150 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 40% propan-2-ol in heptane, R_t = 3.74 min, wavelength: 225 nm. EE = 100%. MS (ES⁺): 551 (M+H).

Example 74

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

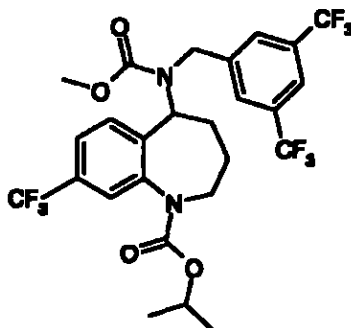


The titled compounds was prepared following the procedures described in Example 1 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester in Example 1, step 1. MS (ES⁺): 585 (M+H).
Preparation of 2-Amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester:
A solution of 2-amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid (9.15g, 44.6 mmol) in THF/MeOH (300 ml/75.0 ml) was treated with trimethylsilyldiazonium methane (2.00 M in hexane, 23.0 ml) and stirred at room temperature for an hour. The reaction was quenched by acetic acid (3.00 ml). The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with 0-10% ethyl acetate in hexane to provide 8.55g

(88%) white crystalline of the titled compound. The structure was confirmed by ^1H -NMR.

Example 75

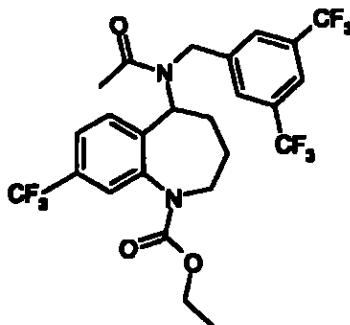
5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compounds was prepared following the procedures described in Example 1 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester in Example 1, step 1 as well as replacing acetic anhydride with methyl chloroformate in Example 1, Step 8. MS (ES+): 601 (M+H).

Example 76

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester



The titled compounds was prepared following the procedures described in Example 1 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester in Example 1, step 1 as well as replacing

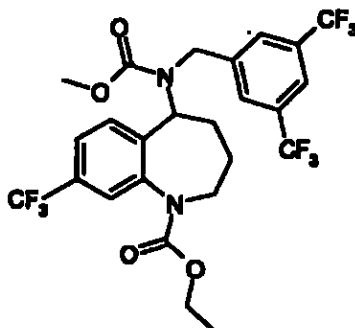
97
ab

-84-

isopropylchloroformate with ethyl chloroformate in Example 1, Step 6. MS (ES+): 571 (M+H).

Example 77

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester.

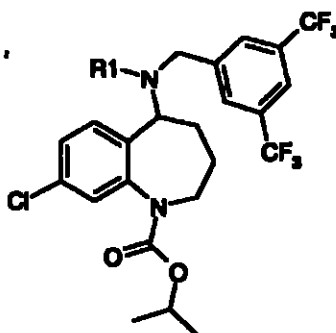


The titled compounds was prepared following the procedures described in Example 1 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester in Example 1, step 1; replacing isopropylchloroformate with ethyl chloroformate in Example 1, Step 6; as well as replacing acetic anhydride with methyl chloroformate in Example 1, Step 8. MS (ES+): 587 (M+H).

The following Examples 78-82 were prepared utilizing the same methodology described in Example 1 wherein R1 is variable and is introduced by replacement of acetic anhydride with alternative reagents following the procedure of Example 1, Step 8 for the synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

98
9X

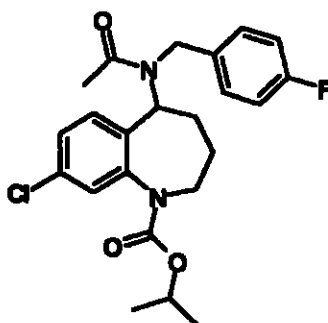
-85-



Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
Example 78	Propionyl chloride	propionyl	565 (M+H)
Example 79	Trifluoroacetic anhydride	2,2,2-trifluoroacetyl	605 (M+H)
Example 80	Ethyl chloroformate	ethoxycarbonyl	581 (M+H)
Example 81	Isopropyl chloroformate	isopropoxycarbonyl	595 (M+H)
Example 82	Ethyl isocyanate	3-ethyl-ureido	580 (M+H)

Example 83

5-[Acetyl-(4-fluoro-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Step 1. Preparation of 8-Chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

The titled compound was prepared following the procedures described in Example 1 from step 1 to step 6 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-chloro-benzoic acid methyl ester in Example 1, step 1. MS (ES+): 282 (M+H).

9/8
80

Step 2. Preparation of 8-Chloro-5-hydroxyimino-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

To a solution of 8-Chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (3.40 g, 12.1 mmole) in EtOH/H₂O (96.0 ml / 24.0 ml) was added hydroxylamine hydrochloride (8.39 g, 121 mmole) followed by sodium acetate (9.93 g, 121 mmole). The reaction was heated under 60°C for 3 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (100 ml) and 1.00N HCl (100 ml). After separated the two layers, the aqueous layer was extracted with more acetate (2 x 100 ml). The combined organics was washed with NaHCO₃ (aq) and followed by brine (2 x 200 ml). Dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide the crude product (3.45 g, 96%), which was used directly for the next step without further purification. MS (ES⁺): 297 (M+H).

Step 3. Preparation of 5-Amino-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

To a mixture of 8-chloro-5-hydroxyimino-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (3.33g, 11.2 mmole) and MoO₃ (2.45 g, 17.0 mmole) in MeOH (50.0 ml) was added a solution of sodium borohydride (2.13 g, 56.2 mmole) in DMF (50.0 ml). The reaction was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added 2.0N NaOH (aq) (100 ml). The precipitate was removed by filtration, and the filtrate was extracted with ethyl acetate (5 x 100 ml). The combined organics was washed with brine (3 x 500 ml). Dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to 100 ml, which was then treated with 4.0N HCl in dioxane (3.50 ml). Removal of solvents in vacuo gave a white solid, which was washed with ethyl ether and dried under vacuum to provide the titled compound as hydrochloride salt (2.87 g, 80%). MS (ES⁺): 283 (M+H).

Step 4. Preparation of 8-Chloro-5-(4-fluoro-benzylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

To a solution of 5-Amino-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester hydrochloride (0.100 g, 0.313 mmole) in DMF/HOAc (3.00 ml / 0.300 ml) was added 4-fluoro-benzaldehyde (0.0388 g, 0.313 mmole). The

140
99

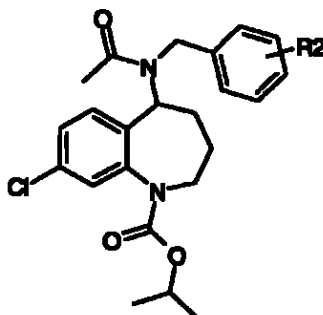
-87-

mixture was stirred at room temperature for an hour. To it was added sodium triacetoxyborohydride (0.265 g, 1.25 mmole) in one portion and the reaction was continued at room temperature overnight. The mixture was partitioned between ethyl acetate (10.0 ml) and saturated Na_2CO_3 (aq) (10 ml). The organic layer was separated and washed with brine (3 x 10.0 ml). Dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to provide the crude product (0.147 g, 100%), which was used directly for the next step without further purification. MS (ES+): 391 (M+H).

Step 5. Preparation of 5-[Acetyl-(4-fluoro-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

The titled compound was prepared following the procedures described in Example 1 Step 8. MS (ES+): 433 (M+H).

The following Examples 83-100 were prepared utilizing this same methodology described in Example 61, in which R2 is variable and is introduced by replacement of 4-fluoro-benzaldehyde with alternative reagents following the procedure of Example 61, Step 4 for the synthesis of 5-[Acetyl-(4-fluoro-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



Example #	Reagent	R2	MS (ES+)
Example 83	4-trifluoromethyl-benzaldehyde	4-trifluoromethyl-benzyl	483 (M+H)
Example 84	4-trifluoromethoxy-benzaldehyde	4-trifluoromethoxy-benzyl	499 (M+H)

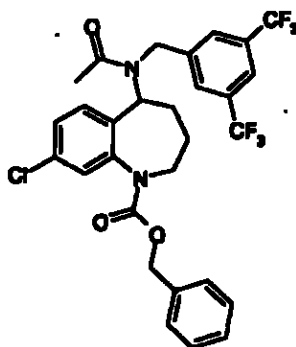
Example 85	3-trifluoromethyl-benzyl	3-trifluoromethyl-benzyl	483 (M+H)
Example 86	3,5-dimethoxy-benzaldehyde	3,5-dimethoxy-benzyl	475 (M+H)
Example 87	3,5-dibromo-benzaldehyde	3,5-dibromo-benzyl	571, 573(M+H)
Example 88	3,5-dimethyl-benzaldehyde	3,5-dimethyl-benzyl	443 (M+H)
Example 89	3,5-dichloro-benzaldehyde	3,5-dichloro-benzyl	483, 485 (M+H)
Example 90)	3,5-difluoro-benzaldehyde	3,5-difluoro-benzyl	451 (M+H)
Example 91	3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzaldehyde	3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl	501 (M+H)
Example 92	2,4-bis-trifluoromethyl-benzaldehyde	2,4-bis-trifluoromethyl-benzyl	550 (M+H)
Example 93	4-fluoro-2-trifluoromethyl-benzaldehyde	4-fluoro-2-trifluoromethyl-benzyl	501 (M+H)
Example 94	2-fluoro-4-trifluoromethyl-benzaldehyde	2-fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl	501 (M+H)
Example 95	4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzaldehyde	4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl	501 (M+H)
Example 96	3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzaldehyde	3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl	501 (M+H)
Example 97	4-chloro-3-	4-chloro-3-	517, 519 (M+H)

102
101

	trifluoromethyl- benzaldehyde	trifluoromethyl- benzyl	
Example 98	2-chloro-5- trifluoromethyl- benzaldehyde	2-chloro-5- trifluoromethyl- benzyl	517, 519 (M+H)
Example 99	2-fluoro-5- trifluoromethyl- benzaldehyde	2-fluoro-5- trifluoromethyl- benzyl	501 (M+H)
Example 100	5-fluoro-2- trifluoromethyl- benzaldehyde	5-fluoro-2- trifluoromethyl- benzyl	501 (M+H)

Example 101

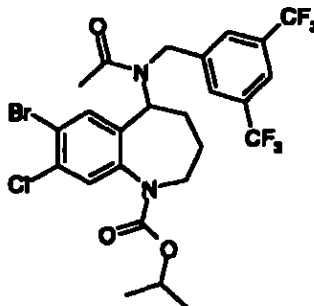
**5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-
benzo[b]azepine-1-carboxylic acid benzyl ester**



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 1 by replacing 2-Amino-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-4-chloro-benzoic acid methyl ester in Example 1, step 1 as well as replacing isopropyl chloroformate with benzyl chloroformate in Example 1, Step 6. MS (ES⁺): 599 (M+H).

1/3
102**Example 102**

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

**Step 1. Preparation of 2-Amino-5-bromo-4-chloro-benzoic acid methyl ester**

To a solution of 2-Amino-4-chloro-benzoic acid methyl ester (1.85 g, 10.0 mmole) in HOAc (20.0 ml) was injected bromine (0.512 ml, 10.0 mmole) dropwise. The reaction was stirred at room temperature for an hour. The mixture was diluted with ethyl ether (200 ml) and then the solvents were decanted. The residue was partitioned between ethyl acetate (200 ml) and 0.100N NaOH(aq) (200 ml). After separated the two layers, the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide the crude product (2.08 g, 78%), which was used directly for the next step without further purification. MS (ES⁺): 264, 266 (M+H).

Step 2. Preparation of 5-Bromo-4-chloro-2-isopropoxycarbonylamino-benzoic acid methyl ester

To a solution of 2-Amino-5-bromo-4-chloro-benzoic acid methyl ester (2.08 g, 7.86 mmol) and pyridine (1.91 ml, 23.6 mmol) in dichloromethane (75.0 ml) was added 1.00N isopropylchloroformate in toluene dropwise. The mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The mixture was washed with 0.500N HCl(aq) (100 ml), and brine (3 x 100 ml), then dried (Na₂SO₄) and concentrated to an oil. Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-10% ethyl acetate in hexane) provided 5-Bromo-4-chloro-2-isopropoxycarbonylamino-benzoic acid methyl ester (2.53 g, 92%) as a white crystalline material. MS (ES⁺): 350, 352 (M+H).

103
104

Step 3. Preparation of 5-Bromo-4-chloro-2-[isopropoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-benzoic acid methyl ester

To a mixture of 5-Bromo-4-chloro-2-isopropoxycarbonylamino-benzoic acid methyl ester (2.52 g, 7.19 mmol) and cesium carbonate (4.68 g, 14.4 mmol) in DMF (35 ml) under nitrogen was added methyl 4-bromobutyrate (2.60 g, 14.4 mmol) dropwise. The reaction mixture was heated to 60°C for 4 hours and then cooled to room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate (100 ml), and then washed with 0.1N HCl(aq) (100 ml) and brine (3 x 100ml). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-20% ethyl acetate in hexane) provided 5-Bromo-4-chloro-2-[isopropoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-benzoic acid methyl ester (2.78 g, 86%) as oil. MS (ES⁺): 450, 452 (M+H).

Step 4. Preparation of 7-Bromo-8-chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1,4-dicarboxylic acid 1-isopropyl ester 4-methyl ester

To a heated mixture of potassium *t*-butoxide (1.27 g, 11.3 mmol) in toluene (50 ml) at 70° C was added a solution of 5-Bromo-4-chloro-2-[isopropoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-benzoic acid methyl ester (2.55 g, 5.66 mmol) in toluene (50.0 ml) over 30 minutes. After the addition was completed, the mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (100 ml), and then washed with 1.00N HCl(aq) (120 ml) and brine (3 x 120ml). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-15% ethyl acetate in hexane) provided 7-Bromo-8-chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1,4-dicarboxylic acid 1-isopropyl ester 4-methyl ester (1.46 g, 62%) as oil. MS (ES⁺): 418, 420 (M+H).

Step 5. Preparation of 7-Bromo-8-chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

A mixture of 7-Bromo-8-chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1,4-dicarboxylic acid 1-isopropyl ester 4-methyl ester (1.43 g, 3.42 mmol) in HOAc (30.0 ml), concentrated HCl (9.00 ml) and water (3.00 ml) was heated at 100°C for 4 hours and then cooled down to room temperature overnight. The solvents were evaporated under

reduced pressure, and the residue was partitioned between ethyl acetate (100 ml) and saturated NaHCO_3 (aq) (100 ml). The aqueous layer was extracted with more ethyl acetate (20.0 ml). The combined organics was washed with brine (3 x 120 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The material obtained was subjected to the conditions described in step 2 to provide 7-Bromo-8-chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.990 g, 80%) as white solid. MS (ES+): 360, 362 (M+H).

Step 6. Preparation of 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

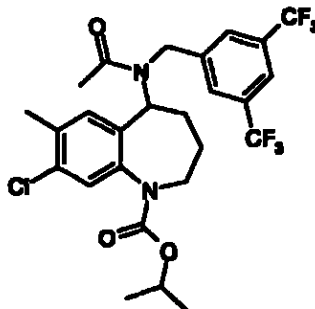
A mixture of 7-Bromo-8-chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.98 g, 2.72 mmole), 3,5-bis(trifluoromethyl) benzyl amine (0.682 g, 2.72 mmol) and titanium(IV) isopropoxide (1.00 ml, 3.26 mmol) was stirred at room temperature overnight. To it was added sodium cyanoborohydride (0.684 g, 10.9 mmole) in MeOH (20.0 ml) and the reaction was continued at room temperature for 6 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (50.0 ml) and water (50.0 ml). The precipitate was removed by filtration. The aqueous layer was extracted with more ethyl acetate (2 x 50.0 ml). The combined organics was washed with brine (3 x 150 ml). Dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to provide the crude product (1.47 g, 88%), which was used directly for the next step without further purification. MS (ES+): 587, 589 (M+H).

Step 7. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (2312873)

A mixture of crude 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (1.40g, 2.38 mmol) and pyridine (5.00 ml) was treated with acetic anhydride (5.00 ml) via dropwise addition. The mixture was stirred at room temperature overnight and then diluted with ethyl acetate (50.0 ml), washed with 1.00N HCl (2 x 50.0 ml) and brine (3 x 150 ml). Dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-40% ethyl acetate in hexane) provided the titled compound (1.28 g, 85%) as white foamy solid. MS (ES+): 629, 631 (M+H).

126
105**Example 103**

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



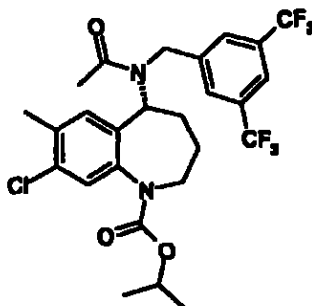
A mixture of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.118 g, 0.187 mmol), methyl boronic acid (0.0340 g, 0.561 mmol) and cesium fluoride (0.0990 mg, 0.655 mmol) in dioxane (2.00 ml) was purged with nitrogen for 10 minutes. To it was added $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.0240 g) in one portion. The mixture was heated at 100°C overnight. The solid was removed by filtration, washed with ethyl acetate (30.0 ml) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-35% ethyl acetate in hexane) provided the titled compound (0.0820 g, 77%) as white foamy solid. MS (ES⁺): 565 (M+H).

109
106

-94-

Example 104

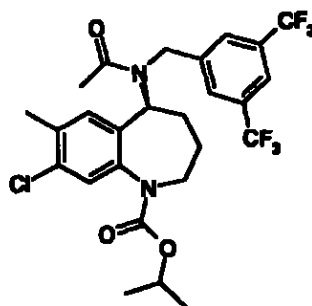
(R)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester)



The title compound was obtained by chiral resolution of Example 103 on a Chiralcel OD-H (0.46 x 250 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 5% 3A alcohol in heptane, $R_f = 6.54$ min, wavelength: 220 nm. EE = 98.0%. MS (ES+): 564 (M+H).

Example 105

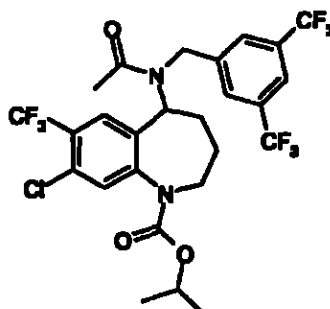
(S)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The title compound was obtained by chiral resolution of Example 103 on a Chiralcel OD-H (0.46 x 250 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 5% 3A alcohol in heptane, $R_f = 7.55$ min, wavelength: 220 nm. EE = 99.5%. MS (ES+): 551 (M+H).

108
107**Example 106**

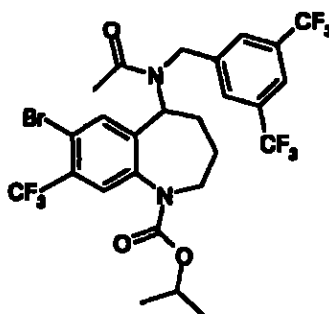
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



To a heated mixture of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 48) (0.335 g, 0.532 mmol) and CuI (0.101 mg, 0.532 mmol) in DMF (5.00 ml)/HMPA (1.00 ml) at 80°C, was added methyl fluorosulphonyl difluoroacetate (0.410 ml, 3.19 mmol). The reaction was continued at 80°C for an hour. The mixture was partitioned between ethyl acetate (50.0 ml) and brine (50.0 ml). The organic layer was washed with brine (2 x 150 ml). Dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-35% ethyl acetate in hexane) provided the titled compound (0.00520 g, 1.6%) as white solid. MS (ES⁺): 619 (M+H).

Example 107

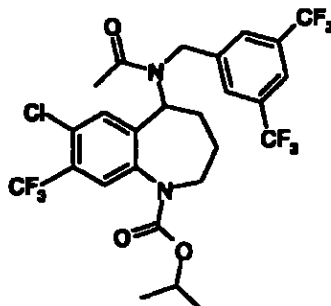
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compounds was prepared following the procedures described in Example 102 by replacing 2-amino-4-chloro-benzoic acid methyl ester with 2-amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester. MS (ES⁺): 663, 665 (M+H).

108
109**Example 108**

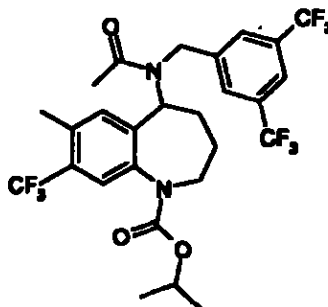
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-chloro-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 102 by replacing 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester with 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 619 (M+H).

Example 109

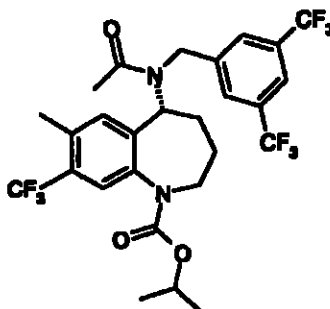
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 103 by replacing 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 103) with 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 599 (M+H).

Example 110

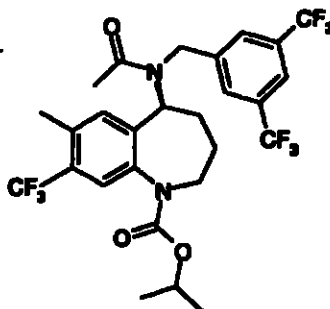
(R)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The title compound was obtained by chiral resolution of Example 109 on a Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 10% propan-2-ol in heptane, R_f = 2.88 min, wavelength: 225 nm. EE = 100%. MS (ES+): 599 (M+H).

Example 111

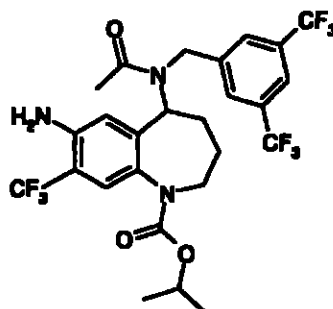
(S)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The title compound was obtained by chiral resolution of Example 109 on a Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 10% propan-2-ol in heptane, R_f = 4.37 min, wavelength: 225 nm. EE = 100%. MS (ES+): 599 (M+H).

Example 112

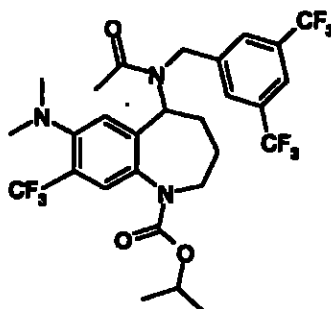
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-amino-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 26 by replacing 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester with 5-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES⁺): 600 (M+H).

Example 113

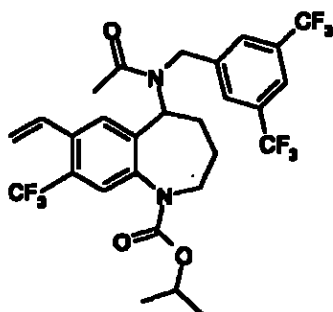
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-dimethylamino-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 34 by replacing 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester with 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-amino-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES⁺): 628 (M+H).

Example 114

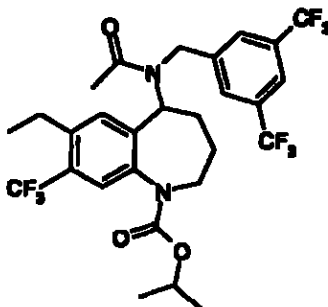
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-7-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 32 by replacing 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester with 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 107). MS (ES⁺): 611 (M+H).

Example 115

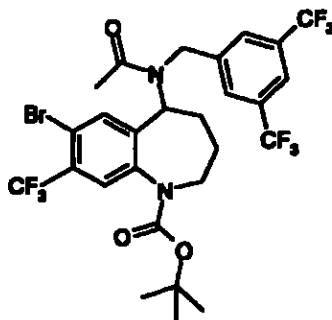
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-ethyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 33 by replacing 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester with 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-7-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES⁺): 613 (M+H).

Example 116

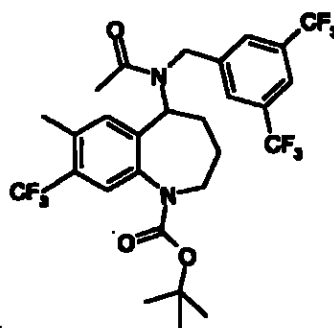
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described Example 1 by replacing 2-Amino-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester with 2-Amino-5-bromo-4-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester in step 1. MS (ES+): 677, 679 (M+H).

Example 117

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-



tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

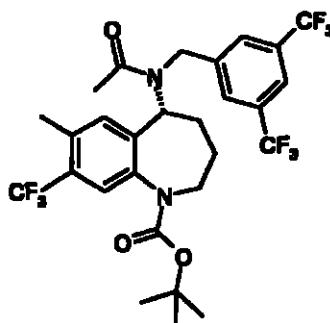
The titled compound was prepared following the procedures described in Example 109 by replacing 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester with 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS (ES-): 611 (M-H).

13

-101-

Example 118

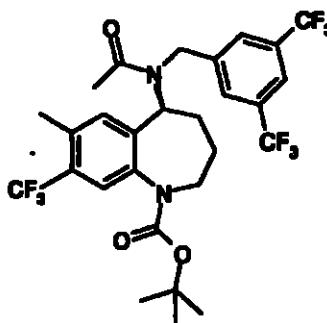
(R)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



The title compound was obtained by chiral resolution of Example 117 on a Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 10% propan-2-ol in heptane, R_t = 2.54 min, wavelength: 225 nm. EE = 100%. MS (ES-): 611 (M-H).

Example 119

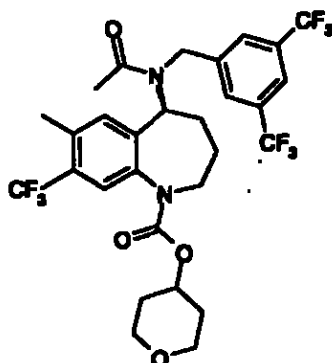
(S)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



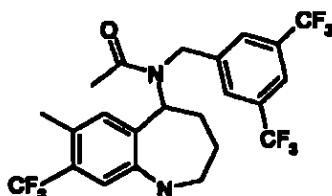
The title compound was obtained by chiral resolution of Example 117 on a Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), flow rate: 1.0 ml/min, solvents: 10% propan-2-ol in heptane, R_t = 3.24 min, wavelength: 225 nm. EE = 100%. MS (ES-): 611 (M-H).

Example 120

(S)- 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tetrahydro-pyran-4-yl ester



Step 1. Preparation of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide



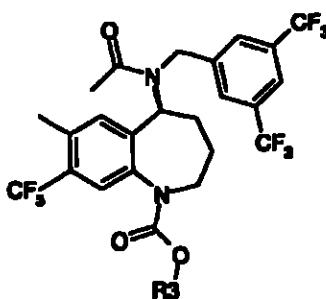
A solution of (S)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.920g, 1.50 mmol) (Example 110) in 1:1 TFA/DCM (10.0 ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The solvents were evaporated on a (rotary evaporation). Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-30% ethyl acetate in hexane) provided the titled compound (0.736 g, 96%) as white solid. MS (ES+): 513 (M+H).

Step 2. Preparation of (S)- 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tetrahydro-pyran-4-yl ester

To a mixture of tetrahydro-pyran-4-ol (0.0830 ml, 0.876 mmol) and di-isopropyl ethyl amine (0.153 ml, 0.876 mmol) in DCM (2.00 ml) at 0°C, was added a solution of phosgene in toluene (0.384 ml, 0.730). The reaction mixture was stirred for 2 hours. To

it was added N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide (Step 1) followed by pyridine (0.059 ml, 0.730 mmol) and then warmed up to room temperature overnight. The reaction mixture was washed with water (3 x 2.00 ml), dried over Na₂SO₄ and concentrated followed by purification by silica gel chromatography. MS (ES+): 641 (M+H).

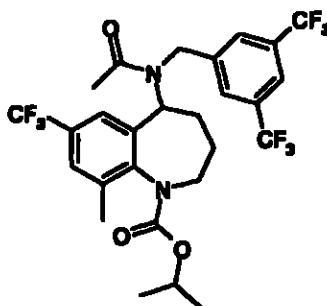
The following Examples were prepared utilizing this same methodology described in Example 120 wherein R30 is variable and is introduced by replacement of tetrahydropyran-4-ol (Example 120, Step 2) with corresponding alcohol.



Example #	Reagent	R30	MS (ES+)
Example 121	Cyclobutanol	Cyclobutyl	627 (M+H)
Example 122	Cyclopentanol	Cyclopentyl	627 (M+H)

Example 123

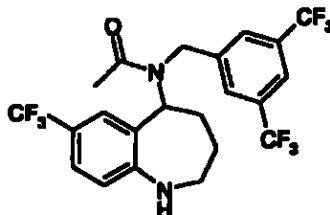
5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-methyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



116

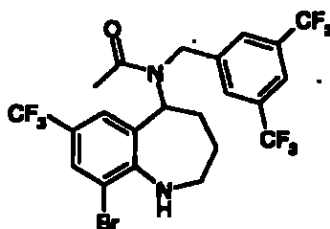
-104-

Step 1. Preparation of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide



5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.118 g, 0.197 mmol) was treated with 1:1 TFA/DCM (2.00 ml) at room temperature. Evaporation of solvents provided the titled compound, which was used directly for the next step without further purification. MS (ES+): 499 (M+H).

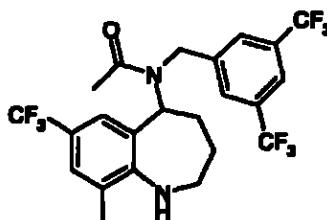
Step 2. Preparation of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(9-bromo-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide



To a solution of crude N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide (0.0980 mg, 0.197 mmol) in HOAc (2.00 ml), was added bromine (0.0106 ml, 0.207 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Remove the solvent on a rotary evaporator. Purification by silica gel chromatography (eluent, 0-40% ethyl acetate in hexane) provided the titled compound (0.0850 mg, 75%). MS (ES+): 577, 579 (M+H).

117

Step 3. Preparation of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(9-methyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide



A mixture of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(9-bromo-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide (0.0830 g, 0.144 mmol), methyl boronic acid (0.0260 g, 0.432 mmol) and cesium fluoride (0.0770 mg, 0.504 mmol) in dioxane (2.00 ml) was purged with nitrogen for 10 minutes. To it was added PdCl₂(dppf) (0.0170 g) in one portion. The mixture was heated at 80°C overnight. The solid was removed by filtration, washed with ethyl acetate (30.0 ml) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-40% ethyl acetate in hexane) provided the titled compound (0.0460 g, 63%) as white solid. MS (ES⁺): 513 (M+H).

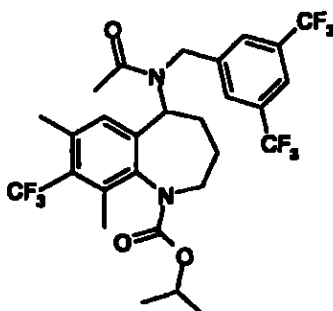
Step 4. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-methyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

To a solution of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(9-methyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide (0.0210 g, 0.0410 mmol) and pyridine (0.0100 ml, 0.123 mmol) in dichloromethane (1.00 ml) was added 1M isopropylchloroformate (solution in toluene) (0.120 ml, 0.123 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were evaporated on a rotavapor (rotary evaporator). Purification by silica gel chromatography (gradient eluent, 0-30% ethyl acetate in hexane) provided the titled compound (0.0180 g, 72%) as white crystalline. MS (ES⁺): 599 (M+H).

118

Example 124

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7,9-dimethyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



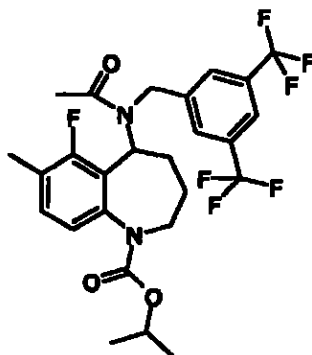
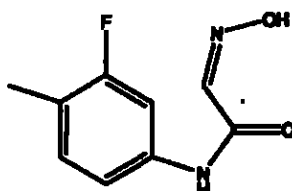
The titled compound was prepared using the method described in Example 123 by replacing 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester with 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in Example 117, step 1.

119

-107-

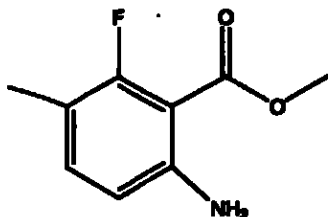
Example 125

Synthesis of (+/-)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6-fluoro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

**Step 1. Preparation of N-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-2-hydroxyimino-acetamide**

To a solution of chloral hydrate (2.97 g, 17.98 mmol) and anhydrous sodium sulfate (15.20 g, 107 mmol) in water (50 mL) add a mixture of hydroxylamine sulfate (13.67 g, 83.23 mmol), 3-Fluoro-4-methyl-phenylamine (2 g, 15.98 mmol), concentrated hydrochloric acid (1.67 mL) in water (17 mL). Heat the mixture at 45 °C for 2 h and at 75°C for 1 hr. Cool the mixture to room temperature and filter the solid. Wash the solid with water and ethyl ether. Dry the solid under vacuum to yield the title compound (2.96 g, 94%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.08 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.6, 12.4 Hz, 1H), 10.18 (s, 1H), 12.11 (s, 1H). MS (ES⁻): 195 (M-H).

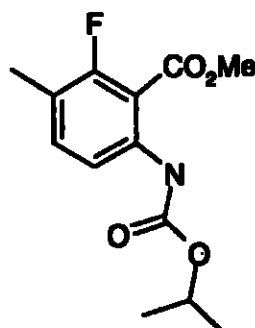
120

Step 2. Preparation of 6-Amino-2-fluoro-3-methyl-benzoic acid methyl ester

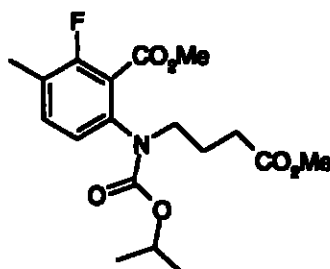
Add of N-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-2-hydroxyimino-acetamide (2.96 g, 15.10 mmol) in small portions at 65 °C to concentrated sulfuric acid (15 mL) and heat the mixture at 80 °C for 10 minutes.. Cool to room temperature, pour into ice water (100 mL) and filter the precipitate and wash with water. Dry the solid to yield 4-Fluoro-5-methyl-1H-indole-2,3-dione and 6-Fluoro-5-methyl-1H-indole-2,3-dione.

Add 30% aqueous hydrogen peroxide solution (4 mL) to a solution of the isatin mixture (2.70 g, 15.10 mmol) in 2 N sodium hydroxide (30 mL) over a period of 5 minutes, stir the mixture at room temperature for 1 h. Add 1N hydrochloric acid to pH=5 and extract with ethyl acetate (3 x 20 mL). Wash with brine, dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (3:1), to afford 6-Amino-2-fluoro-3-methyl-benzoic acid and 2-Amino-4-fluoro-5-methyl-benzoic acid (1.91 g, 75%).

Dissolve in ethylacetate (1 mL) and ethanol (1 mL) 6-Amino-2-fluoro-3-methyl-benzoic acid and 2-Amino-4-fluoro-5-methyl-benzoic acid (240 mg, 1.42 mmol) and add (trimethylsilyl) diazomethane (0.7 mL, 1.4 mmol, 2M in hexane) at room temperature and stir the solution for 16 h. Remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (10:1), to afford the titled compound (50 mg). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.13 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.39 (dd, J = 0.8, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H). MS (ES⁺): 184 (M+H).

122
121**Step 3. Preparation of Methyl 6-fluoro-5-methyl-2-isopropoxycarbonyl aminobenzoate**

Add isopropyl chloroformate (0.27 mL, 0.27 mmol, 1.0 M in toluene) dropwise to a solution of methyl 2-amino-6-fluoro-5-methylbenzoate (50 mg, 0.27 mmol) and pyridine (0.055 mL, 0.68 mmol) in dichloromethane (1 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and stir at room temperature for 24 h. Add 1N HCl and separate the layers. Extract the aqueous layer with dichloromethane (3 x 10 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Filter through silica cartridge eluting with hexanes/ethyl acetate (8:1), to afford the title compound (65 mg, 90%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.99 (septet, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.56 (br s, 1H); MS (ES⁺): 270 (M+H)

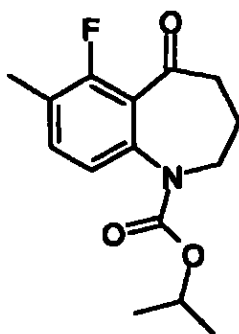
Step 4. Preparation of Methyl 6-fluoro-5-methyl-2-[isopropoxycarbonyl-(3-methoxycarbonylpropyl)amino]benzoate

Heat a suspension of Methyl 6-fluoro-5-methyl-2-isopropoxycarbonyl aminobenzoate (65 mg, 0.24 mmol), methyl 4-bromobutyrate (174 mg, 0.96 mmol) and cesium carbonate (313 mg, 0.96 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1.2 mL) under nitrogen at 80 °C for 3 h. Cool the mixture to room temperature and pour into water (5

2
122

mL). Extract with ethyl acetate (3 x 10 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate (6:1), to provide the title compound (66 mg, 75%): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.11-1.28 (m, 6H), 1.85-2.04 (m, 2H), 2.29-2.46 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.87 (m, 1H), 6.90 (br d, 1H), 7.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H). MS (ES+): 370 (M+H)

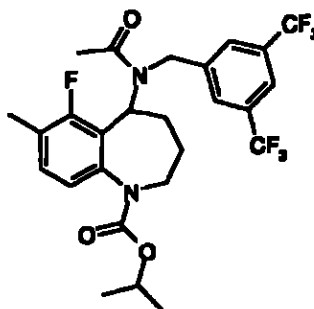
Step 5. Preparation of Isopropyl 6-fluoro-7-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Add a solution of Methyl 6-fluoro-5-methyl-2-[isopropoxycarbonyl-(3-methoxycarbonylpropyl)amino]benzoate (66 mg, 0.18 mmol) in THF (3 mL) to a solution of potassium *tert*-butoxide (0.36 mL, 0.36 mmol, 1M in THF) in THF (2.5 mL) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. After 15 min, add a saturated solution of ammonium chloride and extract with ethyl acetate (3 x 10 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure to provide 1-isopropyl-4-methyl-6-fluoro-7-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1,4-dicarboxylate (61 mg, 100% crude). Dissolve the dicarboxylate (61 mg, 0.18 mmol) in DMSO (1.5 mL) and add water (1 drop) followed by addition of lithium chloride (19 mg, 0.45 mmol) and heat the resulting solution at 160°C for 45 minutes. Cool the mixture to room temperature and pour into brine. Extract the mixture with ethyl acetate (3 x 10 mL). Chromatograph the residue over silica cartridge eluting with hexanes/ethyl acetate (8:1), to afford the title compound (24 mg, 48% over two steps): MS (ES+): 280 (M+H)

133

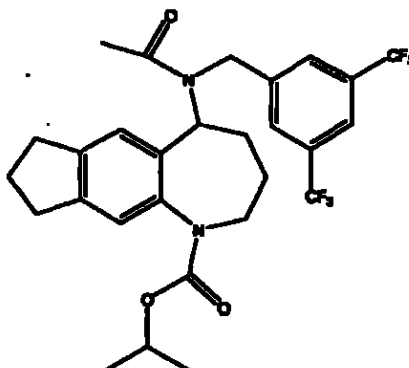
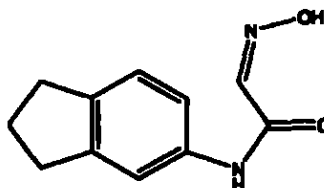
Step 6. Preparation of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-6-fluoro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



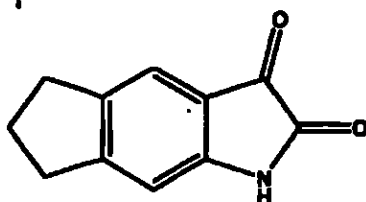
Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (23 mg, 0.095 mmol) followed by titanium isopropoxide (0.035 mL, 0.12 mmol) to isopropyl 6-fluoro-7-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b]azepine-1-carboxylate (24 mg, 0.086 mmol) at room temperature under an atmosphere of nitrogen and stir the solution for 2 days. Filter the residue over silica cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate (8:1) to afford 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-fluoro-7-methyl-2,3-dihydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic (34 mg, 79%). Add methanol (1 mL) and platinum oxide (2 mg, 0.007 mmol) and hydrogenate the mixture at 1 atmosphere and room temperature for 7 h. Filter through celite and remove the solvent under reduced pressure to afford 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-fluoro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (36 mg, quantitative). Add acetic anhydride (0.1 mL, 1.07 mmol) dropwise to a suspension of the amine (36 mg, 0.071 mmol) and pyridine (0.1 mL, 1.07 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) under nitrogen cooled to 0 °C. After the addition is complete, remove the cooling bath and warm the reaction to room temperature and stir for 12 h. Add 1 N hydrochloric acid and extract with dichloromethane (3 x 10 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate (6:1), to afford the title compound (18 mg, 46%); MS (ES+): 549 (M+H)

125
124**Example 126**

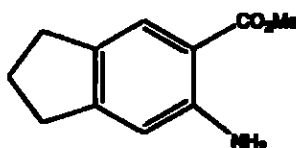
Synthesis of (+/-)-9-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid isopropyl ester

**Step 1. Preparation of 2-Hydroxyimino-N-indan-5-yl-acetamide**

To a solution of chloral hydrate (5.56 g, 33.63 mmol) and anhydrous sodium sulfate (28.58 g, 201.20 mmol) in water (90 mL) add a mixture of hydroxylamine sulfate (25.63 g, 156.16 mmol), 5-aminoindane (4 g, 30.03 mmol), concentrated hydrochloric acid (3.14 mL) in water (30 mL). Heat the mixture at 45 °C for 1 h and at 75 °C for 2 hr. Cool the mixture to room temperature and filter the solid. Wash the solid with water and ethyl ether. Dry the solid under vacuum to yield the title compound (4.98 g, 81%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.90 (quintuplet, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 9.94 (s, 1H), 12.02 (s, 1H). MS (ES⁻): 203 (M-H).

26
25**Step 2. Preparation of 1,5,6,7-Tetrahydro-1-aza-s-indacene-2,3-dione**

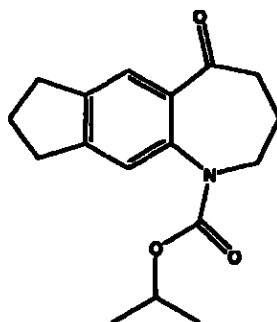
Add 2-Hydroxyimino-N-indan-5-yl-acetamide (4.66 g, 22.84 mmol) in small portions at 65°C to concentrated sulfuric acid (22 mL) and heat the mixture at 80°C for 15 minutes. Cool to room temperature, pour into ice water (200 mL) and filter the precipitate. Dissolve the solid in warmed ethanol and leave to cool overnight. Filter the precipitate and wash with ethyl ether. Dry the solid to yield the title compound (3.3 g, 77%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.98 (quintuplet, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.28 (s, 1H). MS (ES⁻): 186 (M-H).

Step 3. Preparation of 6-Amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester

Add 30% aqueous hydrogen peroxide solution (3 mL) to a solution of 1,5,6,7-Tetrahydro-1-aza-s-indacene-2,3-dione (2.18 g, 11.66 mmol) in 2 N sodium hydroxide (23 mL) over a period of 5 minutes, stir the mixture at room temperature for 3 h. Add 1N hydrochloric acid to pH=5 and extract with ethyl acetate (3 x 20 mL). Wash with brine, dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure to afford 6-Amino-indan-5-carboxylic acid (1.7 g, 86%). Dissolve in ethylacetate (2mL) and ethanol (2 mL) and add (trimethylsilyl) diazomethane (9.6 mL, 19.2 mmol, 2M in hexane) at room temperature and stir the solution for 16 h. Remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (9:1), to afford the title compound (1.19 g, 66%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.05 (quintuplet, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.80 (q, *J* = 7.7 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 7.69 (s, 1H). MS (ES⁺): 192 (M+H).

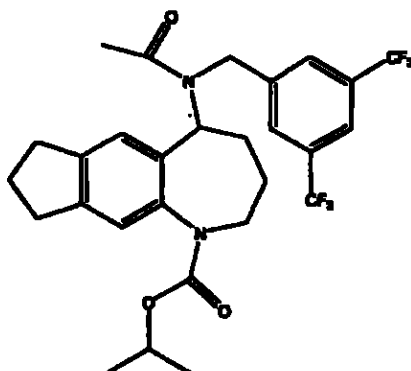
126

Step 4. Preparation of 9-Oxo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid isopropyl ester.



The titled compound was prepared following the procedure described for the preparation of isopropyl 6-fluoro-7-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (example 132, from step 3 to 5) by replacing methyl 2-amino-6-fluoro-5-methylbenzoate with 6-Amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester in example 132 step 3. MS (ES⁺): 288 (M+H).

Step 5. Preparation of (+/-)-9-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid isopropyl ester

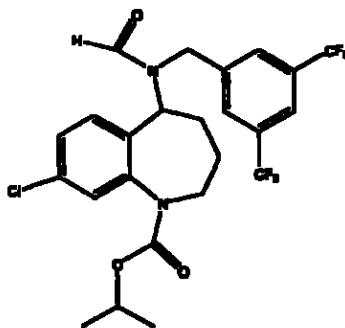


Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (187 mg, 0.77 mmol) followed by titanium isopropoxide (835 mg, 2.94 mmol) to 9-Oxo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid isopropyl ester (200 mg, 0.7 mmol) at room temperature under an atmosphere of nitrogen and stir the solution for 3 days. Add methanol (3 mL) and sodium borohydride (40 mg, 1.05 mmol) and stir the mixture under nitrogen at room temperature for 16 hours. Add sodium bicarbonate saturated solution.

Filter through celite and wash the residue with AcOEt. Separate organic layer, extract aqueous with AcOEt. Wash organic layer with brine and dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate. Filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by silica cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate 9:1, to afford of (+/-)-9-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid isopropyl ester (220 mg). Add acetic anhydride (0.22 mL, 2.33 mmol) dropwise to a solution of the amine (80 mg, 0.155 mmol) and pyridine (0.18 mL, 2.33 mmol) in dichloromethane (1 mL). Stir under nitrogen at room temperature for 14h. Add 1 M hydrochloric acid and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by silica gel cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate 4:1, to afford the title compound (64 mg, 74%); MS (ES+): 579 (M+H+Na).

Example 127

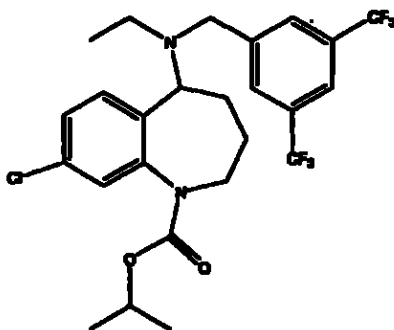
Synthesis of (+/-)-5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-formyl-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Add acetic anhydride (0.22 mL, 2.34 mmol) and sodium formate (26 mg, 0.39 mmol) to a solution of 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (see example 3) (40 mg, 0.078 mmol) in formic acid (0.5 mL) and stir at room temperature for 16 h. Chromatograph the residue over silica cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate (5:1), to afford the title compound (27 mg, 64%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 100°C) δ 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.63-2.05 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.77-4.89 (m, 2 H) 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2 H), 7.80-7.86 (m, 3H), 8.46 (s, 1H). MS (ES+): 537 (M+H).

129
128**Example 128**

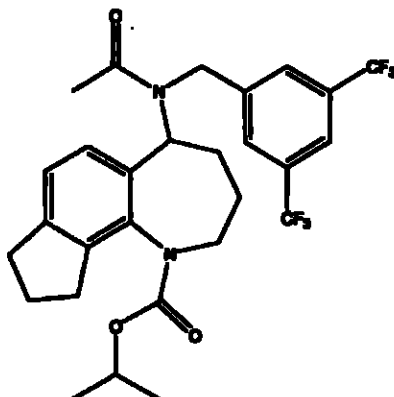
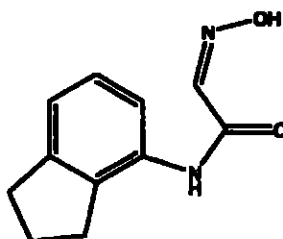
Synthesis of (+/-)-5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ethyl-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Add acetic acid (0.05 mL, 0.078 mmol) and acetaldehyde (34 mg, 0.78 mmol) to a solution of 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (see example 3) (40 mg, 0.078 mmol) in dimethylformamide (1 mL). Stir at room temperature for 2 h. Add sodium triacetoxyborohydride (33 mg, 0.16 mmol) and stir the mixture at room temperature for 2 h. Add saturated solution of sodium bicarbonate and extract with ethyl acetate (3 x 10 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over silica cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate (10:1), to afford the title compound (11 mg, 26%). MS (ES⁺): 537 (M+H).

30
129**Example 129**

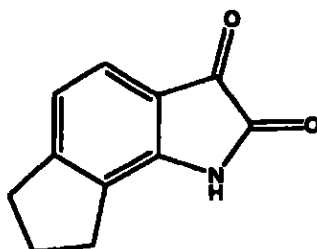
Synthesis of (+/-)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester

**Step 1. Preparation of 2-Hydroxyimino-N-indan-4-yl-acetamide**

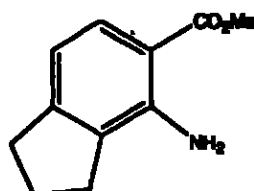
To a solution of chloral hydrate (5.46 g, 33 mmol) and anhydrous sodium sulfate (25.6 g, 180 mmol) in water (92 mL) add a mixture of hydroxylamine sulfate (25.6 g, 156 mmol), 4-aminoindane (4 g, 30 mmol), concentrated hydrochloric acid (3.1 mL) in water (30.8 mL). Heat the mixture up to 45 °C for 90 min, to 52 °C over 45 min and to 75°C for 60 min. Cool the mixture to room temperature and filter the solid. Wash the solid with water and hexane. Dry the solid under vacuum to yield the title compound (5.54 g, 90%). MS (ES⁻): 203 (M-H).

13/130

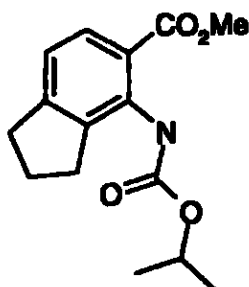
-118-

Step 2. Preparation of 1,6,7,8-Tetrahydro-1-aza-as-indacene-2,3-dione

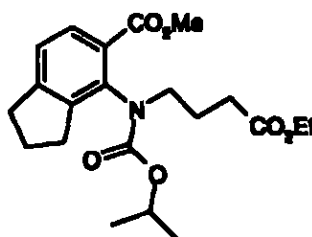
Add 2-Hydroxyimino-N-indan-4-yl-acetamide (5.54 g, 27.1 mmol) in small portions at 80 °C to methanesulfonic acid (21 mL). Stir the mixture at this temperature for 25 min. Cool to room temperature, pour into ice water and filter the precipitate. Dissolve the solid in warmed 1N NaOH, and neutralize with acetic acid. Filter the resulting solid and acidify the filtrate with concentrated HCl. Filter the precipitate and wash with water. Dry the solid to yield the title compound (3.80 g, 72%). MS (ES⁻): 186 (M-H).

Step 3. Preparation of 4-Amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester

Add 30% aqueous hydrogen peroxide solution (5 mL) in water (44 mL) to a solution of 1,6,7,8-Tetrahydro-1-aza-as-indacene-2,3-dione (3.80 mg, 20.3 mmol) and sodium hydroxide (5.03 g, 126 mmol) in water (97 mL) over a period of 30 minutes, stir the mixture at room temperature for 1 h. Acidulate with 1N hydrochloric acid, filter the solid, wash with water and dry to afford 4-Amino-indan-5-carboxylic acid (3.13 g, 87%). Dissolve 4-Amino-indan-5-carboxylic acid (3.07 g, 17.3 mmol) in ethyl acetate (87 mL) and ethanol (87 mL) and add (trimethylsilyl) diazomethane (17.3 mL, 34.6 mmol, 2M in hexanes) at room temperature and stir the solution for 1 hour. Remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (2.50 g, 76%). ¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.12 (quintuplet, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). MS (ES⁺): 192 (M+H).

32
131**Step 4. Preparation of 4-Isopropoxycarbonylamino-indan-5-carboxylic acid methyl ester.**

Add isopropyl chloroformate (2.22 mL, 2.22 mmol, 1.0 M in toluene) dropwise to a solution of 4-Amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester (425 mg, 2.22 mmol) and pyridine (0.44 mL, 5.5 mmol) in dichloromethane (4.4 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and stir at room temperature for 24 h. Add 1M HCl and separate the layers. Extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure, to afford the title compound (576 mg, 93%): ¹H NMR (MeOD) δ 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.16 (quintuplet, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.97 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). MS (ES⁺): 278 (M+H).

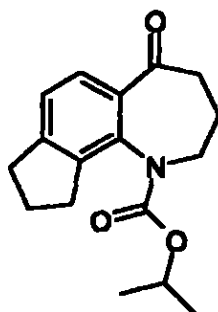
Step 5. Preparation of 4-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-indan-5-carboxylic acid methyl ester.

Add a solution of 4-Isopropoxycarbonylamino-indan-5-carboxylic acid methyl ester (570 mg, 2.1 mmol) in DMF (8.2 mL) to a suspension of sodium hydride 60% dispersion mineral oil (82 mg, 2.1 mmol) in DMF (8.2 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and allow to reach room temperature over 1 h. Add ethyl 4-bromobutyrate (0.44 mL, 3.09 mmol) and stir at room temperature for 14 h, then heat at 65 °C for 2 h. Cool the mixture to room temperature, dilute with ethyl acetate, wash with 1M HCl, water and brine. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with

X
B3
132

hexanes/ethyl acetate, to provide the title compound (651 mg, 81%): ^1H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 1.03-1.34 (m, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.82-3.01 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). MS (ES+): 392 (M+H).

Step 6. Preparation of 6-Oxo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester.

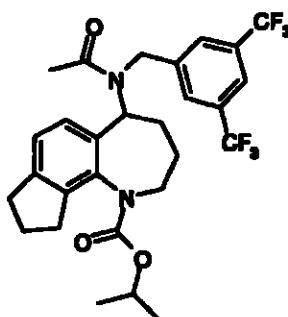


Add a solution of 4-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-indan-5-carboxylic acid methyl ester (510 mg, 1.30 mmol) in THF (20.4 mL) to a solution of potassium *tert*-butoxide (2.60 mL, 2.60 mmol, 1 M in THF) in THF (18 mL) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. After 30 min, pour the mixture into ice/water. Treat aqueous phase with 1M HCl to pH neutral and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Dissolve the former crude in DMSO (11 mL) and add water (2 drops) followed by addition of lithium chloride (134 mg, 3.2 mmol) and heat the resulting solution at 160°C for 30 minutes. Cool the mixture to room temperature and pour into brine. Extract the mixture with ethyl acetate. Dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (302 mg, 81% over two steps): MS (ES+): 288 (M+H).

133

-121-

Step 7. Preparation of (+/-)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester



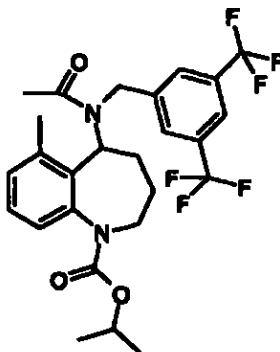
Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (349 mg, 1.15 mmol) followed by titanium isopropoxide (414 mg, 1.46 mmol) to 6-Oxo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester (300 mg, 1.04 mmol) at room temperature under an atmosphere of nitrogen and stir the solution for 14 h. Add methanol (4.3 mL) and sodium borohydride (59 mg, 1.56 mmol) and stir the mixture under nitrogen at room temperature for 45 min. Add 0.1M NaOH, stir for 30 min. Filter through celite and wash the residue with AcOEt. Separate organic layer, extract aqueous with AcOEt. Wash organic layer with brine and dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate. Filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford (+/-)-6-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester (443 mg, 83%). Add acetic anhydride (0.24 mL, 2.52 mmol) dropwise to a solution of the amine (184 mg, 0.36 mmol) and pyridine (0.25 mL, 3.06 mmol) in dichloromethane (3.1 mL). Stir under nitrogen at room temperature for 14h. Add 1 M hydrochloric acid and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (149 mg, 74%); MS (ES+): 557 (M+H).

35
13A

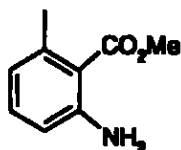
-122-

Example 130

Synthesis of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-6-methyl-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate

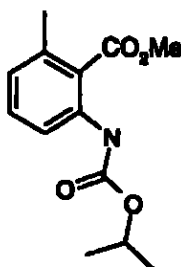


Step 1. Preparation of 2-Amino-6-methyl-benzoic acid methyl ester.



Dissolve 2-Amino-6-methyl-benzoic acid (3.00 g, 19.8 mmol) in ethylacetate (100 mL) and ethanol (100 mL) and add (trimethylsilyl) diazomethane (19.8 mL, 39.7 mmol, 2M in hexane) at room temperature and stir the solution for 1 h 30 min. Remove the solvent under reduced pressure to afford the title compound (3.30 g, quantitative). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.43(s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.11 (brs, 2H), 6.52 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H). MS (ES⁺): 166 (M+H).

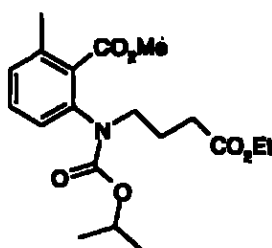
Step 2. Preparation of 2-Isopropoxycarbonylamino-6-methyl-benzoic acid methyl ester.



Add isopropyl chloroformate (19.8 mL, 19.8 mmol, 1.0 M in toluene) dropwise to a solution of 2-Amino-6-methyl-benzoic acid methyl ester (3.27 g, 19.8 mmol) and

pyridine (4.0 mL, 50 mmol) in dichloromethane (39 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and stir at room temperature for 14 h. Add 1M HCl and separate the layers. Extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (3.80 g, 76%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.00 (septuplet, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H). MS (ES⁺): 252 (M+H).

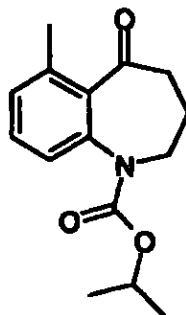
Step 3. Preparation of 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-6-methyl-benzoic acid methyl ester.



Add a solution of 2-isopropoxycarbonylamino-6-methyl-benzoic acid methyl ester (3.77 g, 15.0 mmol) in DMF (60 mL) to a suspension of sodium hydride 60% dispersion mineral oil (600 mg, 15.0 mmol) in DMF (60 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and allow to reach room temperature over 1 h. Add ethyl 4-bromobutyrate (3.2 mL, 22 mmol) and stir at room temperature for 14 h. Dilute with ethyl acetate, wash with 1M HCl, water and brine. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to provide the title compound (4.60 mg, 84%): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.05-1.30 (m, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.88 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H). MS (ES⁺): 366 (M+H).

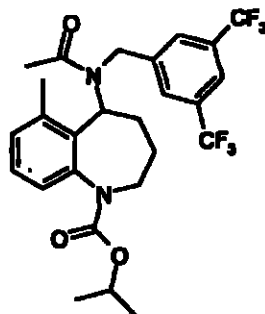
132
136

Step 4. Preparation of 6-Methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



Add a solution of 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-6-methyl-benzoic acid methyl ester (4.60 g, 12.6 mmol) in THF (197 mL) to a solution of potassium *tert*-butoxide (25.2 mL, 25.2 mmol, 1 M in THF) in THF (175 mL) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. After 30 min, pour the mixture into ice/water. Treat aqueous phase with 1M HCl to pH neutral and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Dissolve the former crude in DMSO (101 mL) and add water (8 drops) followed by addition of lithium chloride (1.32 g, 31.5 mmol) and heat the resulting solution at 160°C for 45 minutes. Cool the mixture to room temperature and pour into brine. Extract the mixture with ethyl acetate. Dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (903 mg, 27% over two steps): MS (ES⁺): 262 (M+H).

Step 5. Preparation of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-6-methyl-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



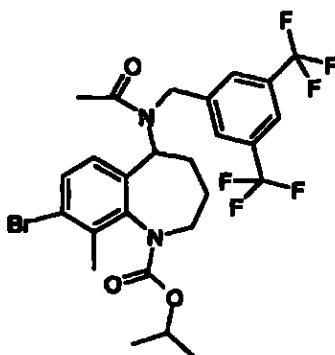
Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (423 mg, 1.62 mmol) followed by titanium isopropoxide (645 mg, 2.27 mmol) to 6-Methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (423 mg, 1.62 mmol) at room temperature under an atmosphere of nitrogen and stir the solution for 14 h. Add methanol (6.7 mL) and sodium borohydride (92 mg, 2.43 mmol) and stir the mixture under nitrogen at room temperature for 45 min. Add 0.1M NaOH, stir for 30 min. Filter through celite and wash the residue with AcOEt. Separate organic layer, extract aqueous with AcOEt. Wash organic layer with brine and dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate. Filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford (+/-)-5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (27 mg, 3%). Add acetic anhydride (0.037 mL, 0.39 mmol) dropwise to a solution of the amine (27 mg, 0.055 mmol) and pyridine (0.038 mL, 0.43 mmol) in dichloromethane (0.5 mL). Stir under nitrogen at room temperature for 14h. Add 1 M hydrochloric acid and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (28 mg, 96%); MS (ES⁺): 531 (M+H).

139
138

-126-

Example 131

Synthesis of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-bromo-9-methyl-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Step 1. Preparation of 2-Amino-4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester.

Prepare the title compound in a manner analogous to the procedure set forth in the preparation of 4-Amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester (see Example 129, step 3) by replacing 4-bromoindane with 3-bromo-2-methyl-phenylamine in Example 129 step 1 and replacing methanesulfonic acid by concentrated sulfuric acid in Example 129, step 2: MS (ES⁺): 245 (M+H).

Step 2. Preparation of 2-Isopropoxycarbonylamino-4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester.

Add isopropyl chloroformate (14.5 mL, 14.5 mmol, 1.0 M in toluene) dropwise to a solution of 2-Amino-8-bromo-9-methyl-benzoic acid methyl ester (3.54 g, 14.5 mmol) and pyridine (2.9 mL, 36.25 mmol) in dichloromethane (29 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and stir at room temperature for 14 h. Add 1M HCl and separate the layers. Extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous magnesium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the titled compound (3.36 g, 70%): MS (ES⁺): 331 (M+H).

139

-127-

Step 3. Preparation of 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester.

Add a solution of 2-Isopropoxycarbonylamino-4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester (3.36 g, 10.18 mmol) in DMF (37 mL) to a suspension of sodium hydride 60% dispersion mineral oil (407 mg, 10.18 mmol) in DMF (37 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and allow to reach room temperature over 1 h. Add ethyl 4-bromobutyrate (2.2 mL, 15.27 mmol) and stir at room temperature for 14 h. Dilute with ethyl acetate, wash with 1M HCl, water and brine. Dry the organic layer over anhydrous magnesium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to provide the titled compound (3.47 g, 77%): MS (ES+): 445 (M+H).

Step 4. Preparation of 8-Bromo-9-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.

Add a solution of 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester (3.47 g, 7.81 mmol) in THF (120 mL) to a solution of potassium *tert*-butoxide (15.6 mL, 15.62 mmol, 1 M in THF) in THF (120 mL) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. After 2 h, pour the mixture into ice/water. Treat aqueous phase with 1M HCl to pH neutral and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous magnesium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Dissolve the former crude in DMSO (66 mL) and add water (4 drops) followed by addition of lithium chloride (0.882 g, 20.8 mmol) and heat the resulting solution at 160°C for 2 h. Cool the mixture to room temperature and pour into brine. Extract the mixture with ethyl acetate. Dry the organic layers over anhydrous magnesium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (2.0 g, 72% over two steps): MS (ES+): 341 (M+H).

Step 5. Preparation of (+/-)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-bromo-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

Inject titanium isopropoxide (1.1 mL, 3.89 mmol) to a mixture of 8-bromo-9-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (882

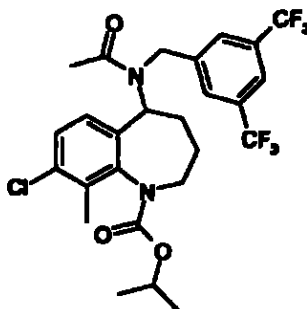
140

-128-

mg, 2.59 mmol) and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (866 mg, 2.85 mmol) at room temperature under an atmosphere of nitrogen and stir the solution for 14 h. Add methanol (11.3 mL) and sodium borohydride (245 mg, 6.47 mmol) and stir the mixture under nitrogen at room temperature for 2 h. Add 0.1M NaOH (61 mL), stir for 30 min. Filter through celite and wash the residue with AcOEt. Separate organic layer, extract aqueous with AcOEt. Wash organic layer with brine and dry the organic layers over anhydrous magnesium sulfate. Filter and remove the solvent under reduced pressure. To the former crude in dichloromethane (9.8 mL), add acetic anhydride (0.980 mL, 10.36 mmol) dropwise and pyridine (0.980 mL, 10.36 mmol), stir under nitrogen at room temperature for 14h. Add 1 M hydrochloric acid and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (162 mg, 10% over two steps); MS (ES+): 610 (M+H).

Example 132

Synthesis of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8-chloro-9-methyl-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Step 1. Preparation of 8-Chloro-9-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.

In a 10 mL glass tube, 8-Bromo-9-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (162 mg, 0.47 mmol), dry DMF (1 mL), NiCl₂ (247 mg, 1.9 mmol) and a magnetic stirring bar were placed. The vessel was sealed with a septum and placed into the microwave cavity. Microwave irradiation of 100W was used, the temperature being ramped from RT to 170 °C. Once this temperature

42
141

-129-

was reached, the reaction mixture was held at this temperature for 15 min. After allowing the mixture to cool to room temperature, the reaction vessel was opened and the contents poured into a separating funnel and the tube washed with water and then ether. The organic phase was separated and dried over magnesium sulfate, filtered and removed the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (94 mg, 68%); MS (ES+): 296 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

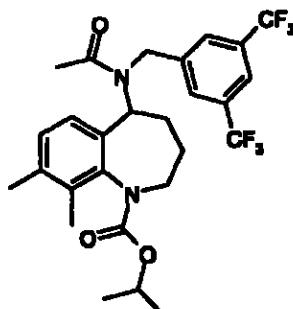
Inject titanium isopropoxide (0.176 mL, 0.60 mmol) to a mixture of 8-chloro-9-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (90 mg, 0.30 mmol) and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (137 mg, 0.45 mmol) at room temperature under an atmosphere of nitrogen and stir the solution for 14 h. Add methanol (1.3 mL) and sodium borohydride (28 mg, 0.75 mmol) and stir the mixture under nitrogen at room temperature for 2 h. Add 0.1M NaOH, stir for 30 min. Filter through celite and wash the residue with AcOEt. Separate organic layer, extract aqueous with AcOEt. Wash organic layer with brine and dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate. Filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford (+/-)-5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-8-chloro-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (90 mg, 57%). Add acetyl chloride (0.025 mL, 0.34 mmol) dropwise to a solution of the amine (90 mg, 0.17 mmol) and pyridine (0.025 mL, 0.34 mmol) in dichloromethane (1.2 mL) at 0 °C. Stir under nitrogen at room temperature for 1 h 30 min. Add water and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous magnesium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (40 mg, 42%); MS (ES+): 565 (M+H).

A3
A2

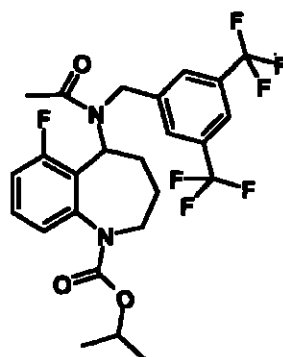
-130-

Example 133

Synthesis of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-8,9-dimethyl-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



Mix in a 10 mL glass tube provided with a magnetic stirring bar (+/-)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-bromo-9-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (46 mg, 0.075 mmol), trimethylboroxine (0.011 mL, 0.075 mmol), K₂CO₃ (31 mg, 0.225 mmol) and DMF (0.6 mL). Purge the suspension with nitrogen. Add tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (9 mg, 0.0075 mmol). Place the vessel into the microwave cavity. Irradiate with 50W, with a temperature ramp from RT to 150 °C. Maintain the temperature at 150°C for 20 min. Cool the mixture to room temperature, open the reaction vessel and pour the contents into a separating funnel and wash the tube with water and then ethyl acetate. Separate the layers, wash the organic phase with brine and dry over magnesium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (7 mg, 17%); MS (ES+): 545 (M+H).

Example 134**Synthesis of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-6-fluor-****tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate****Step 1. Preparation of 2-Amino-6-fluor-benzoic acid methyl ester**

Dissolve 2-Amino-6-fluoro-benzoic acid (3.00 g, 19.3 mmol) in ethylacetate (59 mL) and ethanol (59 mL) and add (trimethylsilyl) diazomethane (19.3 mL, 38.68 mmol, 2M in hexane) at room temperature and stir the solution for 1 h 30 min. Remove the solvent under reduced pressure to afford the title compound (3.26 g, quantitative). MS (ES⁺): 170 (M+H).

Step 2. Preparation of 2-Isopropoxycarbonylamino-6-fluor-benzoic acid methyl ester.

Add isopropyl chloroformate (20.7 mL, 20.7 mmol, 1.0 M in toluene) dropwise to a solution of 2-Amino-6-fluor-benzoic acid methyl ester (3.5 g, 20.7 mmol) and pyridine (4.2 mL, 51.75 mmol) in dichloromethane (41 mL) at 0°C under an atmosphere of nitrogen and stir at room temperature for 14 h. Add 1M HCl and separate the layers. Extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (3.00 g, 63%). MS (ES⁺): 256 (M+H).

Step 3. Preparation of 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-6-fluor-benzoic acid methyl ester.

Add a solution of 2-Isopropoxycarbonylamino-6-fluor-benzoic acid methyl ester (3.0 g, 11.76 mmol) in DMF (43 mL) to a suspension of sodium hydride 60% dispersion mineral oil (471 mg, 11.76 mmol) in DMF (43 mL) at 0°C under an atmosphere of

nitrogen and allow to reach room temperature over 1 h. Add ethyl 4-bromobutyrate (2.5 mL, 17.64 mmol) and stir at room temperature for 14 h. Dilute with ethyl acetate, wash with 1M HCl, water and brine. Dry the organic layer over anhydrous magnesium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to provide the title compound (2.96, 68%). MS (ES+): 370 (M+H).

Step 4. Preparation of 6-Fluor-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.

Add a solution of 2-[(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-isopropoxycarbonyl-amino]-6-fluor-benzoic acid methyl ester (2.96 g, 8.01 mmol) in THF (123 mL) to a solution of potassium *tert*-butoxide (16 mL, 16 mmol, 1 M in THF) in THF (123 mL) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. After 2 h, pour the mixture into ice/water. Treat aqueous phase with 1M HCl to pH neutral and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous magnesium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Dissolve the former crude in DMSO (58 mL) and add water (4 drops) followed by addition of lithium chloride (773 mg, 18.23 mmol) and heat the resulting solution at 160°C for 2 h. Cool the mixture to room temperature and pour into brine. Extract the mixture with ethyl acetate. Dry the organic layers over anhydrous magnesium sulfate, filter the mixture and evaporate the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (1.0 g, 47% over two steps): MS (ES+): 266 (M+H).

Step 5. Preparation of (+/-)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester

Inject titanium isopropoxide (1.3 mL, 4.32 mmol) to a mixture of 6-fluor-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (572 mg, 2.16 mmol) and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (972 mg, 3.2 mmol) at room temperature under an atmosphere of nitrogen and stir the solution for 14 h. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-fluoro-2,3-dihydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic isopropyl ester (820 mg, 77%). Add methanol (9.3 mL) and platinum oxide (37 mg, 0.16 mmol) to 5-(3,5-Bis-

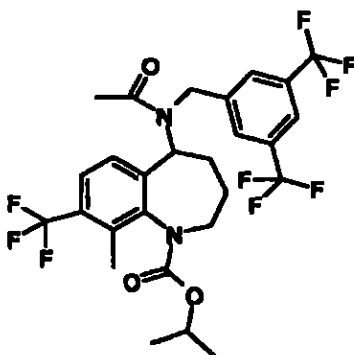
145

-133-

trifluoromethyl-benzylamino)-6-fluoro-2,3-dihydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic isopropyl ester (742 mg, 1.5 mmol) and hydrogenate the mixture at 1 atmosphere and room temperature for 2 h. Filter through celite and remove the solvent under reduced pressure to afford 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (730 mg, quantitative). Add acetic anhydride (0.5 mL, 5.78 mmol) dropwise to a suspension of the amine (190 mg, 0.385 mmol) and pyridine (0.5 mL, 5.78 mmol) in dichloromethane (1.5 mL), stir under nitrogen at room temperature for 14h. Add 1 M hydrochloric acid and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (141 mg, 68%); MS (ES+): 535 (M+H).

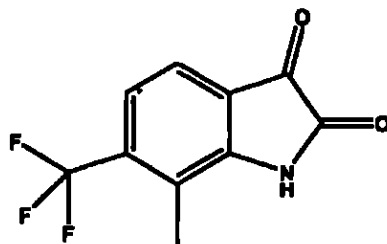
Example 135

Synthesis of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethylbenzyl)amino)]-9-methyl-8-trifluoromethyl-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate

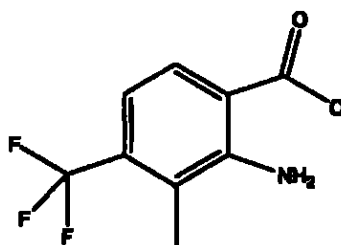


146

-134-

Step 1. Preparation of 7-methyl-6-trifluoromethyl-1H-indole,2,3-dione

To a solution of chloral hydrate (6.08 g, 36.74 mmol) and anhydrous sodium sulfate (28.5 g, 200.4 mmol) in water (102 mL) add a mixture of hydroxylamine sulfate (28.5 g, 173.68 mmol), 2-methyl-3-trifluoromethyl-phenylamine (5.85 g, 33.4 mmol), concentrated hydrochloric acid (3.5 mL) in water (34 mL). Heat the mixture at 35 °C for 1 h, then heat up to 52 °C for 90 min and at 75°C for 1 hr. Cool the mixture to room temperature and filter the solid. Wash the solid with water and hexane. Dry the solid under vacuum to afford 2-hydroxyimino-N-(2-methyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide. MS (ES⁺): 245 (M-H). Add the former crude in small portions at 60°C to concentrated sulfuric acid (44 mL) and heat the mixture at 80°C for 1 h. Cool to room temperature, pour into ice water (100 mL) and filter the precipitate. Wash the solid with cool water twice. Dry the solid to afford the title compound (3.54 g, 46% two steps). MS (ES⁻): 228 (M-H).

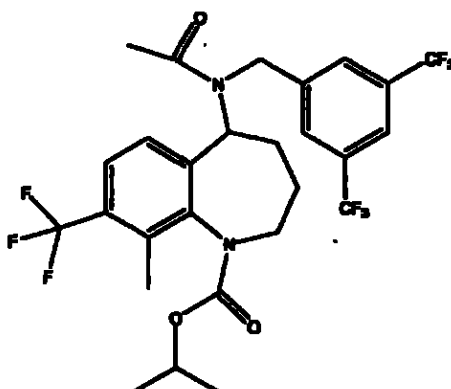
Step 2. Preparation of 2-Amino-3-methyl-4-trifluoromethyl-benzoic acid.

Add 30% aqueous hydrogen peroxide solution (3.8 mL) in water (33 mL) to solution of 7-methyl-6-trifluoromethyl-1H-indole,2,3-dione (3.54 g, 15.46 mmol) and sodium hydroxide (3.83 g, 95.84 mmol) in water (74 mL) slowly. Then stir the mixture at room temperature for 1 h. Add 1N hydrochloric acid to acidulate the mixture. Filter the resulting solid and wash with water. Dry the solid to afford the title compound (1.7 g, 50%). MS (ES⁺): 218 (M-H).

X/S
1A7

-135-

Step 3. Preparation of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-9-methyl-8-trifluoromethyl-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate



The titled compound was prepared following the procedures described for the preparation of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-6-methyl-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (Example 130, from step 1 to step 5) by replacing 2-Amino-6-methyl-benzoic acid with 2-Amino-3-methyl-4-trifluoromethyl-benzoic acid in Example 130, step 1. MS (ES+): 599 (M+H).

Example 136

Synthesis of (+/-)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4-bromo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester

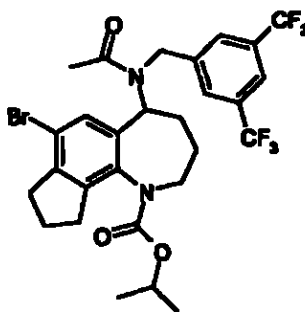
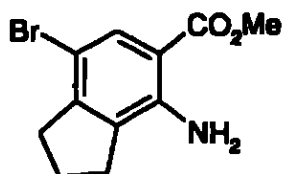
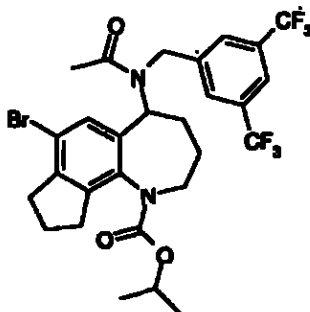


Fig
1A8**Step 1. Preparation of 4-Amino-7-bromo-indan-5-carboxylic acid methyl ester.**

Add N-bromosuccinimide (1.99 g, 11.2 mmol) to 4-Amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester (2.15 g, 11.2 mmol) in acetic acid (13 mL). Stir the mixture at room temperature for 48 h. Pour the mixture into ice-water and add ethyl acetate. Separate the layers and wash the organic phase with sat NaHCO₃ and brine and dry over sodium sulfate. Remove the solvent under reduced pressure to afford the title compound (3.10, quantitative). MS (ES⁺): 271 (M+H).

Step 2. (+/-)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4-bromo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester

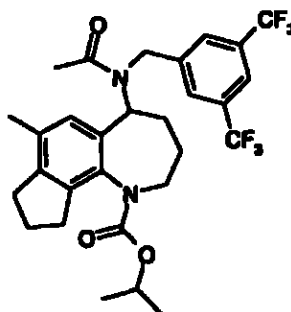
The titled compound was prepared following the procedure described for the preparation of (+/-)-Isopropyl 5-[acetyl-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino]-6-fluoro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepine-1-carboxylate (example 132, from step 3 to 6) by replacing methyl 2-amino-6-fluoro-5-methylbenzoate with 4-Amino-7-bromo-indan-5-carboxylic acid methyl ester in example 132 step 3. MS (ES⁺): 635.64 (M+H).

50
49

-137-

Example 137

Synthesis of (+/-)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester

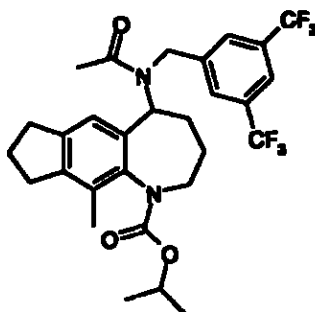


The titled compound was prepared in a manner analogous to the procedure for the preparation of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(9-methyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide (example 123, step 3) by replacing N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(9-bromo-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide with (+/-)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4-bromo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester (example 144, step 2)

MS (ES+): 570 (M+H).

Example 138

Synthesis of (+/-)-9-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid isopropyl ester



The titled compound was prepared following the procedures described for the preparation of (+/-)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester

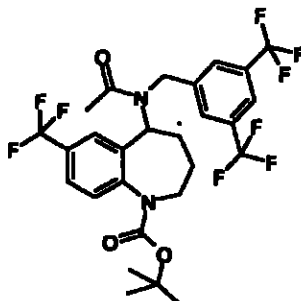
15/
150

-138-

(example 137) by replacing 4-amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester by 6-amino-indan-5-carboxylic acid methyl ester in example 136 step 1.

Example 139

Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.



Step 1. Preparation of Methyl-3-trifluoromethyl-2-aminobenzoate

Add palladium (II) acetate (1.89 g, 8.4 mmol), 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (6.83 g, 12.3 mmol), and triethyl amine (32 mL, 44.0 mmol) to a solution of 2-bromo-4-trifluoromethylaniline (10.0 g, 42.0 mmol) in dimethylsulfoxide (283 mL) and methanol (187 mL). At 100 psi of carbon monoxide, heat the mixture to 80 °C. After heating for 14 – 16 h cool the reaction to room temperature and filter. Dilute the organics with ethyl acetate (500 mL), wash with water (3x200 mL) and brine (200 mL). Dry the organics over sodium sulfate and filter. Remove solvent under vacuum and chromatograph the crude product using ethyl acetate/hexane (10 %) to elute. This provides the title compound (8.0 g, 88%) as an off white solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.93 (s, 3H), 6.11 (bs, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

Step 2. Preparation of Methyl-3-trifluoromethyl-2-*t*-butoxycarbonylaminobenzoate.

Add di-*t*-butyl dicarbonate (2.0 g, 9.1 mmol) to a solution of methyl-3-trifluoromethyl-2-aminobenzoate (2.0 g, 9.1 mmol) in dichloromethane (20 mL). To this mixture, add triethylamine (9.1 mmol) and stir at room temperature under an atmosphere of nitrogen for 72 h. Dilute the reaction with dichloromethane (100 mL) and wash with

152
151

-139-

water (100 mL x 2). Dry the separated organic phase over sodium sulfate, filter, and remove solvent under vacuum. Chromatograph the product on silica gel using hexane/ethyl acetate (gradient, 2 – 10 % ethyl acetate/hexane) to elute. This provides the title compound as a colorless solid (1.43 g, 49%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.54 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 7.75 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H).

Step 3. Preparation of 2-[tert-Butoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-5-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester.

Add 50 mL of DMF to a mixture of methyl-3-trifluoromethyl-2-*t*-butoxycarbonylaminobenzoate (3.0 g, 9.4 mmol) and methyl 4-bromobutyrate (2.6 g, 14.1 mmol) under an atmosphere of nitrogen. To this, add cesium carbonate (9.2 g, 28.2 mmol) and heat the suspension to 60 °C for 6h then cool to room temperature. Dilute the reaction with water (200 mL) and ethyl acetate (300 mL). Separate the organic phase and wash with water (100 mL) followed by brine (100 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove solvent under vacuum. Chromatograph the reaction over silica gel using ethyl acetate/hexane (0 – 10 %) to elute. This provides the title compound as an oil (3.8 g, 97%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.33 (s, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.97 (bm, 2H), 2.41 (bt, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.56 – 3.85 (m, 5H), 3.94 (bs, 3H), 7.40 (bt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H).

Step 4. Preparation of 7-Trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*b*]azepin-5-one.

Add a solution of methyl 2-[tert-Butoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-5-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (0.5 g, 1.3 mmol) in toluene (25 mL) to a suspension of potassium *tert*-butoxide (0.3 g, 2.6 mmol) in toluene (75 mL) at 70 °C, under an atmosphere of nitrogen, over a period of 30 min. After 2h, cool the reaction to room temperature and quench the reaction with acetic acid (2.6 mmol). Dilute the reaction with water (100 mL) and dichloromethane (100 mL). Separate the organic phase, dry over sodium sulfate, and filter. Remove the solvent under vacuum then dissolve the crude intermediate in acetic acid (20 mL). Dilute with conc. HCl (20 mL) and water (10 mL) and heat the mixture to 100 °C for 4 h. After cooling to room temperature neutralize the reaction with 5N NaOH while cooling in an ice bath. Extract the organics with ethyl

3
152

-140-

acetate (3x100mL), dry over sodium sulfate, and filter. Remove the solvent under vacuum and chromatograph the product over silica gel using ethyl acetate/hexane (5 – 20%) to elute. This provides the title compound as an off white solid (0.13 g, 45%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.22 – 2.29 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.4 Hz), 3.35 (t, *J* = 6.8 Hz), 4.96 (bs, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

Step 5. Preparation of 5-Oxo-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Add di-*t*-butyldicarbonate (0.68 mmol) to a solution of 7-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*b*]azepin-5-one (0.1 g, 0.44 mmol) in dichloromethane (10 mL). To this solution add dimethylaminopyridine (0.22 mmol) and diisopropyl ethylamine (0.68 mmol). Stir the resulting mixture at room temperature overnight. Remove solvent under vacuum and chromatograph the product over silica gel using ethyl acetate/hexane (5 – 20 %) to elute. This provides the title compound as an oil (0.13 g, 90 %): MS (ES⁺): 330 (M+H).

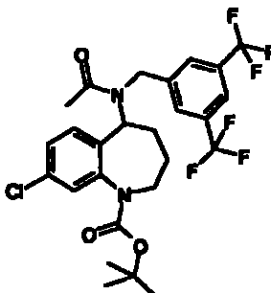
Step 6. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (0.1g, 0.4 mmol) followed by titanium isopropoxide (1.0 mL) to 5-Oxo-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.13 g, 0.4 mmol) and stir at room temperature overnight. Dilute the mixture with 5 mL of Methanol and add sodium borohydride (0.8 mmol). Stir the suspension at room temperature for 30 min then dilute with water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL). Filter the resulting emulsion through celite and wash with ethyl acetate (3x20 mL). Separate the organics, dry over sodium sulfate, and filter. Remove the solvent under vacuum to afford (+/-)-*t*-butyl-5-(3,5-bistrifluoromethylbenzylamino)-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate crude (0.2 g, MS (ES⁺): 557 (M+H)). Without further purification, add acetyl chloride (0.8 mmol) and pyridine (0.8 mmol) to a solution of (+/-)-*t*-butyl-5-(3,5-bistrifluoromethylbenzylamino)-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepine-1-carboxylate in dichloromethane. After stirring for 2h remove solvent under vacuum and chromatograph over silica gel

using ethyl acetate/hexane (5 – 40 %) to elute. This affords the title compound as an oil (0.2 g, 83%) which foams under vacuum: MS (ES-): 597 (M-H).

Example 140

Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.



Step 1. Preparation of 2-tert-Butoxycarbonylamino-4-chloro-benzoic acid methyl ester

Heat a mixture of methyl 4-chloro-2-aminobenzoate (124.8 g, 0.672 mol) and di-tert-butyl dicarbonate (161.4 g, 0.740 mol) at 70°C. After 48 h, add additional di-t-butyl dicarbonate (21.5 g, 0.0985 mol) and continue heating for 5 days. Concentrate the contents in vacuo. Recrystallize the title compound from Methanol to give a colorless solid (86.2 g, 45 %). Remove solvent from the filtrate, under vacuum, and chromatograph over silica gel using ethyl acetate/hexane (0 – 10 %) to elute. This affords an additional 13.5 g (7 %) of the title compound: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.53 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 6.96 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

Step 2. Preparation of 2-[tert-Butoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-4-chloro-benzoic acid methyl ester.

Add methyl 4-bromobutyrate (54.4 mL, 0.437 mol) to a mixture of 2-tert-butoxycarbonylamino-4-chloro-benzoic acid methyl ester (96.15 g, 0.337 mol) and Cs₂CO₃ (274.10 g, 0.841 mol) in DMF (1.3 L). Heat the suspension at 55°C overnight. Remove DMF under vacuum. Dilute the organics with ethyl acetate (1.5 L) and water (1.5 L). Separate the organic layer and extract the aqueous with ethyl acetate (2x0.5 L). Combine the organics and wash with half saturated potassium bicarbonate (1 L), water (2x0.5 L) and brine (0.5 L). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove

154

solvent under vacuum. This provides the title compound as a yellow oil crude (141.8 g):
H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 2H), 3.41-3.80 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

Step 3. Preparation of 8-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one.

Add a mixture of crude 2-[tert-Butoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-4-chloro-benzoic acid methyl ester (141.5 g, ~0.337 mol) in toluene to potassium t-butoxide (95%, 100 g, 0.847 mol) in anhydrous toluene (4.5 L) at 60°C over 1h. After heating of 24 h concentrate the mixture under vacuum. Partition the residue between ethyl acetate (1.5 L) and saturated KH₂PO₄ (1.5 L). Separate the aqueous layer and extract with ethyl acetate (2x0.5 L). Combine the organics and wash with water (2x0.5 L). Remove solvent under vacuum. Dissolve the residue in acetic acid (250 mL) and dilute with 5N HCl (1 L). After heating at 85 °C for 4h, cool the mixture to room temperature. Basify (pH=10) with 5N sodium hydroxide (ca. 1.8 L) while cooling in an ice bath. Extract the organics with ethyl acetate (3x0.5 L) and wash with brine (0.75 L). Dry over sodium sulfate, filter and concentrate under vacuum. Pass the beige crude product through a pad of silica (8 cmD x 3 cmH), eluting with DCM/hexanes (2/1, ca. 3.5 L). Concentrate the crude product under vacuum to give a yellow solid. Recrystallize from EtOAc/hexanes (1/4) to give the title compound (42.85 g, 65%) as an off white solid: H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.20 (m, 2H), 4.85 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 6.71 (bs, 1H), 8.79-8.82 (m, 2H), 9.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

Step 4. Preparation of 8-Chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Add dichloromethane (DCM) (100 mL) to a mixture of 8-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (3.0 g, 15.4 mmol) and di-t-butyl dicarbonate (38.5 mmol). To this mixture add dimethylaminopyridine (7.7 mmol) and diisopropyl ethylamine (38.5 mmol) and stir at room temperature under an atmosphere of nitrogen for 24 h. Concentrate the reaction under vacuum and chromatograph the product over silica gel using ethyl acetate/hexane (0 – 20 %) to elute. This provides the title compound (3.6 g, 79%) as an oil which crystallizes upon standing: H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.53 (s,

X56
155

-143-

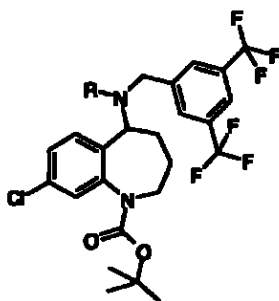
9H), 2.15 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.73 (bt, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 2.0$, 8.8 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). MS (ES⁺): 296 (M+H).

Step 5. Preparation of 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (3.2g, 13.1 mmol) followed by titanium isopropoxide (5.0 mL) to 8-Chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.5 g, 11.9 mmol) and stir at room temperature overnight. Dilute the mixture with 20 mL of Methanol and add sodium borohydride (23.8 mmol). Stir the suspension at room temperature for 1h then dilute with water (200 mL) and ethyl acetate (200 mL). Filter the resulting emulsion through celite and wash with ethyl acetate (3x100 mL). Separate the organics and dry over sodium sulfate. Remove the solvent under vacuum and chromatograph the product over silica gel using ethyl acetate/hexane (5 – 30 %) to elute. This affords the title compound (5.7 g, 93 %) as an off white solid: MS (ES⁺): 523 (M+H).

Step 6. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Add acetyl chloride (0.3 mmol) followed by pyridine (0.3 mmol) to a solution of 5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.05 g, 0.1 mmol) in dichloromethane (1 mL). After stirring at room temperature for 24 h remove solvent under vacuum. Chromatograph the product over silica gel using ethyl acetate/hexane (10 – 40 %) to elute. This affords the title compound (0.04 g, 71%) as an oil which foams under vacuum: MS (ES⁺): 563 (M+H).



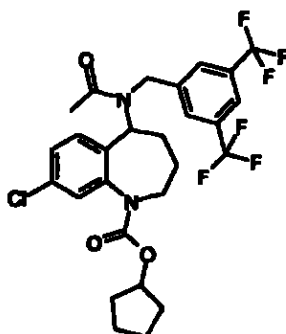
156

Additional compounds (Examples 141-147) were prepared using the methodology described in step 6 (5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester) above. The R group is varied by replacing acetyl chloride with the appropriate Reagent..

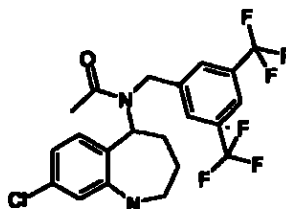
Example #	Reagent	R	MS (ES+)
141	Propionyl chloride	Propane-1-carbonyl	577 (M-H)
142	Isovaleryl chloride	3-methylbutyl-1-carbonyl	605 (M-H)
143	Cyclopropanecarbonyl chloride	Cyclopropanecarbonyl	589 (M-H)
144	Cyclopentanecarbonyl chloride	Cyclopentanecarbonyl	617 (M-H)
145	Benzoyl chloride	Benzoyl	625 (M-H)
146	Methoxyacetyl chloride	Methoxyacetyl	593 (M-H)
147	2-Furoyl chloride	Furan-2-carbonyl	615 (M-H)

Example 148

Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester.

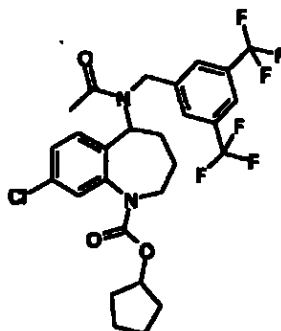


Step 1. Preparation of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide.



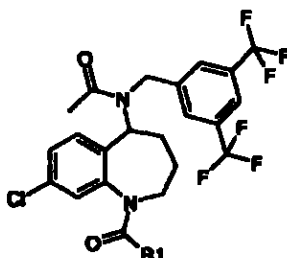
To a solution of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (7.9 g, 14.0 mmol) in dichloromethane (100 mL) add a solution of trifluoroacetic acid (50 mL) in dichloromethane (50 mL). After stirring at room temperature for 1h, neutralize the reaction with concentrated sodium bicarbonate. Separate the organic phase and wash with water (100 mL) and brine (100 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove solvent under vacuum. Crystallize the compound from dichloromethane/hexane. This provides the title compound (5.3 g, 81 %) as a colorless solid: MS (ES+): 465 (M+H).

Step 2. Preparation 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester.



Add phosgene (0.5 mmol) to a solution of cyclopentanol (0.5 mmol) in DCM (1 mL) at 0 °C under nitrogen. To this cooled solution add diisopropyl ethylamine (0.5 mmol) dropwise. After stirring for 1h with cooling, warm the mixture to room temperature and add N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-

1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide (0.05 g, 0.11 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) and pyridine (0.5 mmol). After stirring at room temperature for 14 – 16 h dilute the reaction with dichloromethane (2 mL) and wash with 5% HCl (2mL) followed by water (2 mL) and brine (2 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove solvent under vacuum. Chromatograph the crude mixture over silica gel using ethyl acetate/hexane (10 – 30%) to elute. This affords the title compound (0.06 g, 95 %) as an oil which crystallizes upon standing: MS (ES+): 577 (M+H).



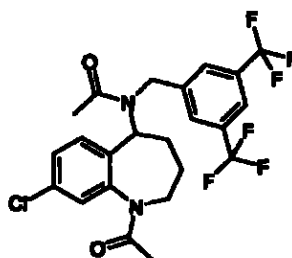
Additional compounds (examples 149 - 164) were prepared using the methodology described in step 2 (Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester) above. R1 is varied by replacing cyclopentanol with the appropriate reagent.

Example #	Reagent	R1	MS (ES+)
149	cyclobutanol	cyclobutyloxy	563 (M+H)
150	Cyclohexanol	Cyclohexyloxy	591 (M+H)
151	3-pentanol	pentyloxy	579 (M+H)
152	2,4-dimethyl-3-pentanol	2,4-dimethyl-3-pentyloxy	607 (M+H)
153	1,3-difluoro-2-butanol	1,3-difluoro-2-butyloxy	587 (M+H)
154	3-methyl-2-butanol	3-methyl-2-butyloxy	579 (M+H)
155	2-methyl-3-pentanol	2-methyl-3-pentyloxy	593 (M+H)
156	1,1,1-trifluoro-2-propanol	1,1,1-trifluoro-2-propyloxy	605 (M+H)
157	2-butanol	2-butyloxy	565 (M+H)
158	3-methylcyclopentanol	3-methylcyclopentyloxy	591 (M+H)

159	1-methoxy-2-butanol	1-methoxy-2-butyloxy	595 (M+H)
160	Tetrahydrothiophene-3-ol-1,1-dioxide	Tetrahydrothiophene-3-oxy-1,1-dioxide	627 (M+H)
161	Tetrahydro-3-furanmethanol	Tetrahydro-3-furanmethyloxy	593 (M+H)
162	(S)-(+)-3-hydroxytetrahydrofuran	(S)-(+)-3-tetrahydrofuranyloxy	579 (M+H)
163	(R)-(-)-3-hydroxytetrahydrofuran	(R)-(-)-3-tetrahydrofuranyloxy	579 (M+H)
164	2-propanethiol	2-propanethioxy	567 (M+H)

Example 165

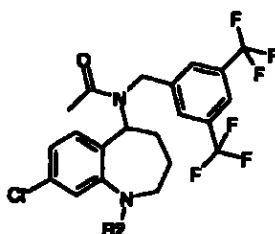
Synthesis of N-(1-Acetyl-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide.



Add acetyl chloride (0.3 mmol) followed by dimethylaminopyridine (cat.) and pyridine (0.3 mmol) to a solution of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-acetamide (0.05 g, 0.11 mmol) in dichloromethane (1 mL). After stirring for 14-16 h dilute with dichloromethane (2 mL) and wash with 5 % HCl (2 mL), water (2 mL) and brine (2 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove solvent under vacuum. Chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (10 – 30%) to elute. This afford the title compound (0.04 g, 89%) as a colorless solid: MS (ES⁺): 507 (M+H).

16/160

-148-



Additional compounds (examples 166 - 177) were prepared using the same methodology described for the synthesis of N-(1-Acetyl-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide. R2 is varied by replacing acetyl chloride with the appropriate reagent.

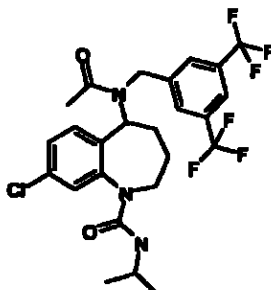
Example #	Reagent	R2	MS (ES+)
166	Isobutyryl chloride	isobutylcarbonyl	535 (M+H)
167	Propionyl chloride	Propane-1-carbonyl	521 (M+H)
168	DL-2-methylbutyryl chloride	DL-2-methylbutyl-1-carbonyl	549 (M+H)
169	Isovaleryl chloride	3-methylbutyl-1-carbonyl	549 (M+H)
170	2-ethylbutyryl chloride	2-ethylbutyl-1-carbonyl	563 (M+H)
171	Cyclopropanecarbonyl chloride	Cyclopropanecarbonyl	533 (M+H)
172	Cyclopentanecarbonyl chloride	Cyclopentanecarbonyl	561 (M+H)
173	Cyclohexanecarbonyl chloride	Cyclohexanecarbonyl	575 (M+H)
174	Benzoyl chloride	Benzoyl	569 (M+H)
175	Methoxyacetyl chloride	Methoxyacetyl	537 (M+H)
176	3,3-dimethylacryloyl chloride	3,3-dimethylacryloyl-1-carbonyl	547 (M+H)
177	2-Furoyl chloride	Furan-2-carbonyl	559 (M+H)

162
161

-149-

Example 178

Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid isopropylamide.



Step 1. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl chloride.

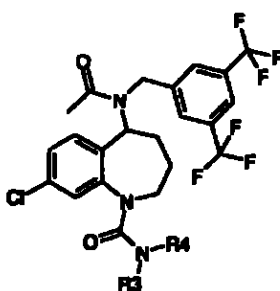
Add phosgene (1.1 mmol, 1.93 M solution in toluene) followed by diisopropyl ethylamine (1.1 mmol) to a toluene (15 mL) solution of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (0.50 g, 1.1 mmol) under nitrogen. After stirring at room temperature for 1 h, remove solvent under vacuum. Chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (10–30%) to elute. This provides the title compound (0.55 g, 96 %) as an oil which solidifies upon standing: MS (ES⁺): 527 (M+H).

Step 2. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid isopropylamide.

Add isopropyl amine (0.3 mmol) to a dichloromethane solution of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl chloride (0.050 g, 0.11 mmol) at room temperature under nitrogen. After stirring for 1 h remove solvent under vacuum and chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (30 – 40%) to elute. This provides the title compound (0.052 g, 87%) as a colorless solid: MS (ES⁺): 550 (M+H).

X3
162

-150-

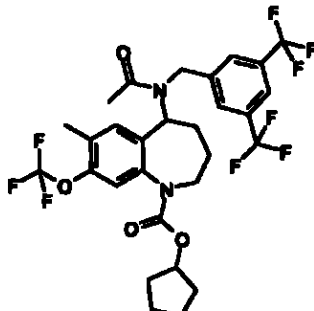


Additional compounds (examples 179-181) are prepared using the same methodology described in Example 178 above (Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropylamide). R3 and R4 is varied by replacing isopropyl amine with the appropriate reagent.

Example #	Reagent	R3	R4	MS (ES+)
179	t-butylamine	H	t-butyl	564 (M+H)
180	N,N-diethylamine	Ethyl	Ethyl	564 (M+H)
181	pyrrolidine	-	-	562 (M+H)

Example 182

Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester



163

-151-

Step 1. Preparation of 4-iodo-3-trifluoromethoxyaniline.

Add iodine monochloride (5.5 g, 33 mmol) in dichloromethane (10 mL) to a dichloromethane (40 mL) solution of 3-trifluoromethoxyaniline (5.0 g, 28 mmol) at room temperature under nitrogen. To this, add methanol (10 mL) followed by sodium bicarbonate (33 mmol) and stir for 2 h. Quench the reaction with concentrated sodium metabisulfite (100 mL). Separate the organics, wash with brine (50 mL), and dry over sodium sulfate. Chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (2 – 25%) to elute. This provides the title compound (5.8 g, 68 %) as a tan oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.85 (bs, 2H), 6.38 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

Step 2. Preparation of 4-methyl-3-trifluoromethoxyaniline.

Add 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (II) chloride (0.8 g, 0.1 mmol), methyl boronic acid (1.8 g, 29.7 mmol) and cesium fluoride (5.2 g, 34.6 mmol) to a solution of 4-iodo-3-trifluoromethoxyaniline (3.0 g, 9.9 mmol) in dioxane under nitrogen. After heating at 80 °C for 3 h, cool the reaction to room temperature and dilute with ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). Separate the organics, wash with brine, dry over sodium sulfate, and filter. Remove the solvent under vacuum and chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (5 – 20%) to elute. This provides the title compound (1.5 g, 79 %) as a tan oil: MS (ES⁺): 192 (M+H).

Step 3. Preparation of 2-iodo-4-methyl-5-trifluoromethoxyaniline.

Add iodine monochloride (1.3 g, 7.8 mmol) in dichloromethane (10 mL) to a dichloromethane (40 mL) solution of 4-methyl-3-trifluoromethoxyaniline (1.5 g, 7.8 mmol) at room temperature under nitrogen. To this add methanol (10 mL) followed by sodium bicarbonate (8.0 mmol) and stir for 2 h. Quench the reaction with concentrated sodium metabisulfite (100 mL). Separate the organics, wash with brine (50 mL), dry over sodium sulfate, and filter. Remove solvent under vacuum and the crude material (2.5 g) crystallizes upon standing. The title compound is used without further purification: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.15 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H).

164

-152-

Step 4. Preparation of 2-Amino-5-methyl-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester.

Add 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (II) chloride (0.92 g, 1.1 mmol), potassium carbonate (23.4 mmol), and triethyl amine (1.1 mL, 7.8 mmol) to a solution of 2-iodo-4-methyl-5-trifluoromethoxyaniline (2.5 g, 7.8 mmol) in dimethylsulfoxide (30 mL) and methanol (18 mL). Using a balloon of carbon monoxide, vacuum purge the reaction mixture several times. After heating at 70 °C under carbon monoxide for 1.5 h cool the reaction to room temperature. Dilute the reaction with ethyl acetate (300 mL), wash with water (3x100 mL) followed by brine. Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove solvent under vacuum. This provides the title compound (1.34 g, 69 %) as an oil: MS (ES+): 250 (M+H).

Step 5. Preparation of 2-[tert-Butoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-5-methyl-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester.

Add methyl 2-Amino-5-methyl-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester (1.3 g, 5.2 mmol) in dichloromethane (10 mL) to a solution of di-tert-butyl dicarbonate (21 mmol) in dichloromethane (10 mL), pyridine (10.4 mmol), and dimethylaminopyridine (catalytic). After stirring at room temperature for 2 h concentrate the mixture under vacuum. Chromatograph the crude intermediate, 2-bis(tert-butoxycarbonyl)amino-5-methyl-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester (bis-Boc), over silica gel using ethyl acetate/hexane to elute. Add 1 % TFA in dichloromethane (40 mL) to the bis-Boc intermediate. After stirring at room temperature for 0.5 h, quench the reaction with sodium bicarbonate. Separate the organics and wash with water (50 mL) followed by brine (50 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove solvent under vacuum. This provides 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-methyl-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester (1.4 g) as a colorless solid.

Add methyl 4-bromobutyrate (1.1 g, 6.0 mmol) and cesium carbonate (3.9 g, 12.0 mmol) to a DMF solution of 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-methyl-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester (1.4 g, 4.0 mmol) under nitrogen. After stirring at 60 °C for 5 hours, the reaction mixture is cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (150 mL). Wash the organics with water (2x150 mL) followed by brine (100 mL), dry over sodium sulfate, and filter. Remove the solvent under vacuum and chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (5 – 30 %) to elute. This provides

165

-153-

the title compound (1.1 g, 61 %) as an oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28 (s, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 2.33 (m, 5H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.86 (bs, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.80 (m, 1H). MS (ES⁺): 350 (M+H-100).

Step 6. Preparation of 7-Methyl-8-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one.

Add a solution of 2-[tert-Butoxycarbonyl-(3-methoxycarbonyl-propyl)-amino]-5-methyl-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester (1.1 g, 2.4 mmol), in toluene (25 mL) to a solution of potassium t-butoxide (0.51 g, 4.9 mmol) in toluene (75 mL) at 100 °C over 30 min. After heating for 1 h cool the reaction to room temperature and quench the reaction with acetic acid (5.0 mmol). Dilute the reaction with ethyl acetate (100 mL) and wash with water (2x200 mL) followed by brine (200 mL). Dry the organics over sodium sulfate and remove solvent under vacuum. Dissolve the residue in acetic acid (25 mL) and dilute with concentrated HCl (15 mL) and water (10 mL). Heat the mixture at 100 °C for 2 h then cool to room temperature. While cooling in an ice bath neutralize the reaction with 5 N NaOH. Extract the organics with ethyl acetate (200 mL) and wash the organic with brine (100 mL). Remove solvent under vacuum and chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (5 – 20 %) to elute. This provides the title compound (0.28 g, 44%) as an oil that crystallizes upon standing: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.11-2.18 (m, 5H), 2.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.61 (m, 1H), 7.59 (s, 1H). MS (ES⁺): 260 (M+H).

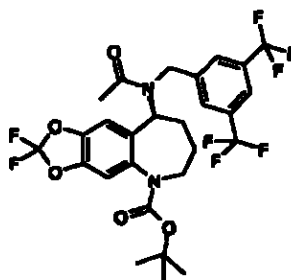
Step 7. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester.

Add phosgene (1.5 mmol, 1.93 M solution in toluene) to a solution of cyclopentanol (0.17 g, 1.9 mmol) in DCM (3 mL) at 0 °C under nitrogen. To this cooled solution add diisopropyl ethylamine (0.26 mL, 1.5 mmol) dropwise. After stirring for 1 h with cooling, warm the mixture to room temperature and add 7-Methyl-8-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (0.10 g, 0.38 mmol) in dichloromethane (2 mL). After stirring for 1 h at room temperature, dilute with dichloromethane (5 mL) and wash with 5 % HCl (5 mL) followed by water (5 mL) and brine (5 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and remove solvent under

vacuum. To this residue, add titanium isopropoxide (1 mL) and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (0.18 g, 0.76 mmol). After stirring at room temperature over night dilute with methanol (3 mL) and add sodium borohydride (3.0 mmol). After 1 h of stirring at room temperature dilute the reaction with water (5 mL) and ethyl acetate (10 mL). Filter the resulting emulsion through a pad of celite and rinse with ethyl acetate (3x5 mL). Separate the organics and wash with water (10 mL) followed by brine (10 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and concentrate under vacuum. To This residue in dichloromethane (5 mL), add acetyl chloride (2.3 mmol) followed by pyridine (2.3 mmol). After stirring for 0.5 h dilute with dichloromethane (5 mL), wash with 5 % HCl (5 mL), water (5 mL) and brine (5 mL). Dry the organics over sodium sulfate and concentrate under vacuum. Chromatograph the crude product over silica gel using ethyl acetate/hexane (10 – 30 %) to elute. This provides the title compound (0.14 g, 60 %) as an oil that solidifies upon standing: MS (ES⁺): 641 (M+H).

Example 185

Synthesis of (S)-9-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester.



Step 1. Preparation of 2,2-Difluoro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester.

The title compound was prepared using procedures analogous to Example 182 (Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester, steps 3 – 7), starting with 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylamine in step 3 and replacing phosgene/cyclopropanol with di-t-butyl dicarbonate in step 7.

167

-155-

Step 2. Preparation of (R)-2,2-Difluoro-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester

Add a solution of 2,2-Difluoro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester (2.2 mmol) in THF (20 mL), to a cooled (-78 °C) solution of Borane-methyl sulfide (2.6 mmol) and (R)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine (3.3 mmol) in THF (20 mL). After warming slowly to 0°C for 1 h, quench the reaction with methanol (2 mL). Remove solvent under vacuum and chromatograph using ethyl acetate/hexane (2 - 35 %) to elute. This gives the title compound as a colorless solid.

Step 3. Preparation of (S)-9-Amino-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of (R)-2,2-Difluoro-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester (1.9 mmol) in Toluene, add DPPA (2.5 mmol) and DBU (2.5 mmol). After heating the mixture at 65 °C for 14 h, remove solvent under vacuum and chromatograph the intermediate using ethyl acetate/hexane (5 - 20 %) to elute. This provides (S)-9-Azido-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester as a colorless oil. To a solution of (S)-9-Azido-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester (1.8 mmol) in methanol (20 mL) add a catalytic amount of Pd/C after purging the solution with nitrogen. Place a balloon of hydrogen on the reaction and purge the solution several times. After stirring for 1h, purge the solution with nitrogen then filter through celite. Collect the filtrate and remove solvent under vacuum to provide the title compound as a colorless oil.

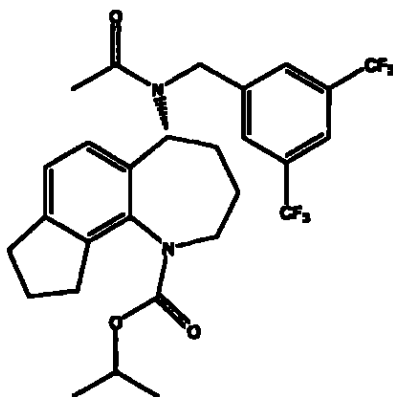
Step 4. Preparation of (S)-9-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of (S)-9-Amino-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-azacyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester (1.8 mmol) in DCE (20 mL), add 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (2.8 mmol), acetic acid (cat.), and Sodium triacetoxyborohydride (5.7 mmol). After stirring for 14 h, dilute with DCM (100 mL) and

quench with concentrated sodium carbonate (50 mL). Separate the organics, dry over sodium sulfate, and remove solvent under vacuum. Chromatograph using ethyl acetate/hexane (5 – 25%) to elute. This provides (S)-9-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester as an oil. MS (ES+): 569 (M+H). To a solution of (S)-9-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester (0.35 mmol) in DCM (5 mL), add pyridine (1.06 mmol) and acetyl chloride (1.06 mmol). After stirring for 1.5 h remove solvent under vacuum and chromatograph using ethyl acetate/hexane (5 – 25 %) to elute. This provides the title compound as a foam. MS (ES+): 609 (M-H).

Example 186

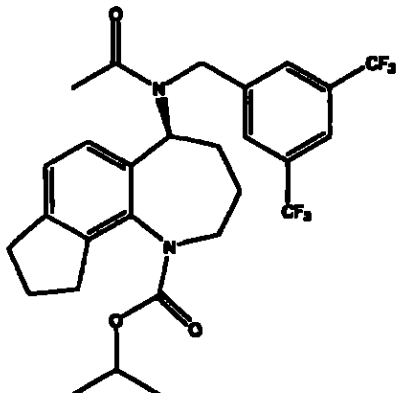
(R)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester



The title compound is obtained by chiral resolution of Example 129 on a Chiralpak AD (4.6x250mm), flow rate 1mL/min, solvents: 5% propan-2-ol in hexane 0.05% TFA, R_F 12.1 min, wavelength: 215.16. EE >95%. MS (ES+): 557 (M+H).

170
169**Example 187**

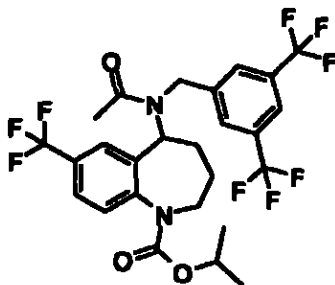
(S)-6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-10-aza-cyclohepta[e]indene-10-carboxylic acid isopropyl ester



The title compound is obtained by chiral resolution of Example 129 on a Chiralpak AD (4.6x250mm), flow rate 1mL/min, solvents: 5% propan-2-ol in hexane 0.05% TFA, R_f 13.8 min, wavelength: 215.16. EE >90%. MS (ES⁺): 557 (M+H).

Example 188

Synthesis of (+/-) 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



120

Step 1. Preparation of N-(2-Bromo-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide.

To a solution of 4-amino-3-bromobenzotrifluoride (20.0 g, 83.3 mmol) in pyridine at room temperature is added p-toluenesulfonyl chloride (19.8 g, 104.1 mmol) in portions over 3 minutes, and the resulting mixture stirred for 52 hours. The suspension is poured into an ice-water mix (300 ml), filtered, and the filtered solid is washed with water (250 ml). The solid is dissolved in dichloromethane (200 ml) and the resulting solution is washed with 1N HCl (2 x 150 ml), water (2 x 200 ml), dried (Na₂SO₄), and concentrated to a solid. The solid is suspended in ethanol (700 ml) and heated at reflux for 10 minutes, filtered while hot to remove insolubles, and the filtered solids washed with ethanol (250 ml). After concentration of the filtrate, the resulting solid is suspended in methanol (500 ml), treated with K₂CO₃ (2.0 g, 14.4 mmol), and the mixture is stirred at room temperature for 46 hours. After filtration of the suspension, the filtered solid is washed with methanol (150 ml), and the filtrate is concentrated to give the title compound as a foam. Mass spectrum (ES⁺): 394 (M⁺).

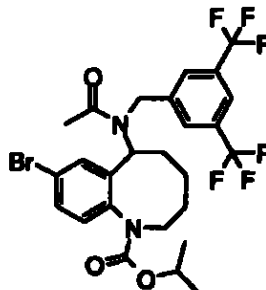
Step 2. Preparation of 2-(Toluene-4-sulfonylamino)-5-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester.

To a solution of N-(2-Bromo-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide (1.0 g, 2.53 mmol) in CH₃OH (11 ml) and DMSO (17 ml) is added triethylamine (2.0 ml, 14.3 mmol), palladium (II) acetate (115 mg, 0.5 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (416 mg, 0.75 mmol). The mixture is heated at 80° C for 24 hours under an atmosphere of carbon monoxide (100 psi). After cooling to room temperature the mixture is partially concentrated in vacuo to remove CH₃OH. The residual mixture is cooled to 0° C and diluted with water (120 ml) and 1N HCl (300 ml), then extracted with ethyl acetate (3 x 70 ml). The combined ethyl acetate extracts are washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to an oil. The oil is purified by silica gel column chromatography (eluent, 15 % ethyl acetate in hexanes) to give the title compound as a white solid. Mass spectrum (ES⁻): 372 (M-H).

The titled compound was subsequently prepared following the procedures described in Example 1, Steps 2-8, by replacing 2-(Toluene-4-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester with 2-(Toluene-4-sulfonylamino)-5-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester. MS (ES⁺): 585 (M+H).

172
131**Example 189**

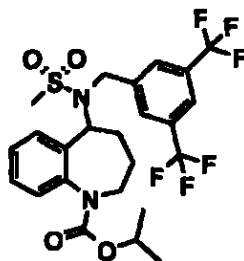
Synthesis of (+/-) 6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-bromo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b]azocine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



The titled compound may be prepared following the procedures described for the synthesis of (+/-)-5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6-fluoro-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester (example 125 Steps 1-4) and replacing 3-fluoro-4-methylphenylamine with 4-methylaniline and also replacing methyl 4-bromobutyrate with methyl 5-bromovalerate. The reaction is worked up analogously or by methods known to one of skill in the art to afford the title compound. MS (ES⁺): 609(M⁺).

Example 190

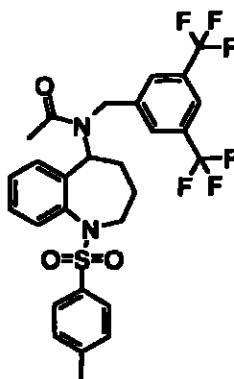
Synthesis of (+/-) 5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



The titled compound was prepared following the procedures described in Example 1 for the synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester in step 8, by replacing acetic anhydride with methanesulfonyl chloride. MS (ES⁺): 553(M⁺).

Example 191

Synthesis of (+/-) N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-[1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl]-acetamide.



Step 1. Preparation of (+/-) 1-(Toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one.

To a solution of 1,2,3,4-Tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (500 mg, 3.1 mmol) in pyridine (2 ml) is added p-toluenesulfonyl chloride (650 mg, 3.4 mmol), and the mixture is heated at 50° C for 1 hour. The reaction mixture is poured into 1N HCl (100 ml) and extracted with ethyl acetate (3x20 ml). The combined organic extracts are washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to a solid. The solid is purified by silica gel column chromatography (eluent, 30 % ethyl acetate in hexanes) to give the title compound as a solid. Mass spectrum (ES+): 316 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-) (3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl]-amine.

A mixture of (+/-) 1-(Toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-one (500 mg, 1.58 mmol), 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylamine (423 mg, 1.74 mmol) and titanium(IV)isopropoxide (0.59 ml, 1.97 mmol) in diglyme (2 ml) is stirred at room temperature for 22 hours. The mixture is diluted with methanol (7 ml) and treated with sodium borohydride (90 mg, 2.37 mmol), then stirred at room temperature for 6 hours. The mixture is treated with 0.1N aqueous NaOH (15 ml) and stirred for 10 minutes, then filtered. The filter cake is washed with 1:1 ethanol:diethyl ether. The filtrate is diluted with water (70 ml) and extracted with ethyl acetate (2x30 ml). The combined organic

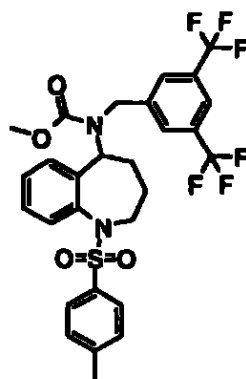
extracts are washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated to an oil. The oil is purified by silica gel column chromatography (eluent, 15 % ethyl acetate in hexanes) to give the title compound as a solid. Mass spectrum (ES+): 543 (M+H).

Step 3. Preparation of (+/-) N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-[1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl]-acetamide.

To a solution of (+/-) (3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl]-amine (149 mg, 0.27 mmol) and pyridine (0.33 ml, 4 mmol) in dichloromethane (1.5 ml) at room temperature is added acetic anhydride (0.38 ml, 4.1 mmol) via dropwise addition over 2 minutes. The mixture is stirred at room temperature for 20 hours. The mixture is treated with 1N aqueous NaOH (4 ml) and stirred for 10 minutes, then diluted with 1N HCl (15 ml) and dichloromethane (15 ml). The organic layer is washed with water, dried (Na_2SO_4), and concentrated to a solid. Purification by silica gel column chromatography (eluent, 35 % ethyl acetate in hexanes) gives the title compound as a solid. Mass spectrum (ES+): 585 (M+H).

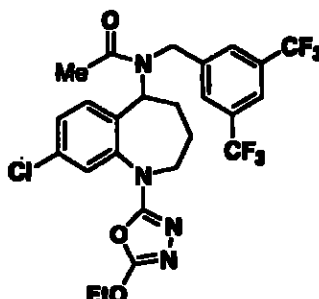
Example 192

Synthesis of (+/-) (3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[1-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl]-carbamic acid methyl ester.



175
174**Example 193**

***N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-(5-ethoxy-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide**



Step 1. Preparation of *N*-(3,5-Bistrifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-hydrazinocarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide

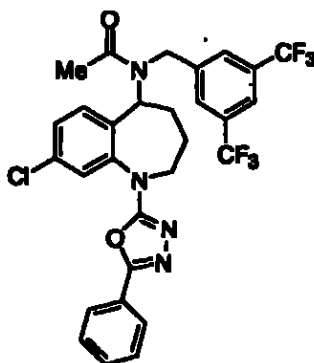
A mixture of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl chloride (1.0 mmol, 0.52 g) and hydrazine hydrate (50.0 mmol, 1.56 mL) in MeOH (5 mL) was refluxed at 70 °C for 12 h with vigorous stirring. The solvent was removed in *vacuo* and the crude product was purified by crystallization using EtOAc. The product was obtained as white solid; R_f 0.2 (EtOAc); MS (ES⁺): 523 (M+H⁺).

Step 2. Preparation of *N*-(3,5-Bistrifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-(5-ethoxy-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide

To a stirring solution of *N*-(3,5-Bistrifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-hydrazinocarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (0.13 mmol, 73 mg) in MeOH (1 mL) was added ethyl chloroformate (0.41 mmol, 45.0 μ L) and the reaction mixture was refluxed for 12 h. After completion (by TLC), the mixture was cooled, diluted with EtOAc (20 mL), washed with water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo* to afford the crude product as viscous oil. Purification by flash silica gel column chromatography gave the title compound as colorless foam; R_f 0.40 (EtOAc/Hexane, 1:1, v/v); MS (ES⁺): 599 (M+Na⁺).

Example 194

***N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide**



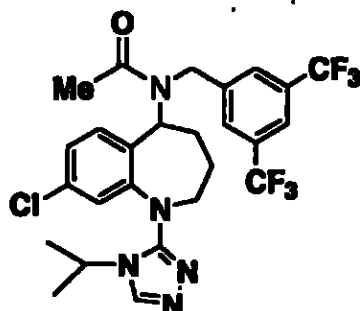
To a solution of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-hydrazinocarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (0.23 mmol, 0.12 g) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added pyridine (0.5 mL) and catalytic amount of DMAP (2 mg). The reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with benzoyl chloride (0.34 mmol, 40.0 μL). The resulting solution was warmed to room temperature and kept at that temperature for 12 h. After completion, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL), washed with water, and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in *vacuo*. The crude product was stirred with Con. H₂SO₄ at room temperature for 12 h. The reaction mixture was basified with aqueous NaHCO₃, extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water and brine. Removal of the solvent and purification by flash column chromatography gave the pure compound as a white solid; R_f 0.21 (EtOAc-Hexane, 1:3, v/v); MS (ES⁺): 610 (M+H⁺).

X77
P6

-164-

Example 195

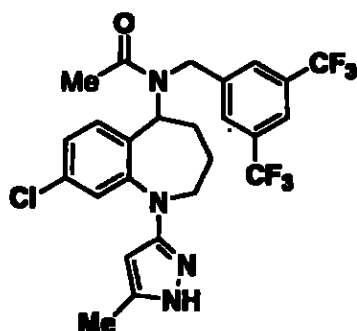
***N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(4-isopropyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide**



The title compound could be prepared as described for the synthesis of Example 194 for *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide, using, *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-hydrazinocarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide, dimethylacetamide dimethyl acetal, and isopropylamine.

Example 196

***N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide**



Step 1. Preparation of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(3-oxo-butyryl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide.

To a solution of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (1.0 mmol, 465 mg) and DMAP (0.1 mmol, 12 mg) in THF (5 mL) was added diketene (1.1 mmol, 86.0 μ L) at 0 °C. The reaction mixture was stirred vigorously at that temperature for 1 h. After completion, the

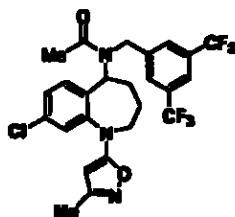
reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), washed with water and brine. The organic phase was separated and dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent and purification on flash column chromatography provided the pure compound as a colorless foam; R_f 0.20 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES+): 549 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Step 2. *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide.

To a mixture of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(3-oxo-butyryl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide (0.13 mmol, 72 mg), hydrazine hydrate (1.3 mmol, 40.0 μL) in MeOH (2 mL) was added P_4O_{10} (0.5 g) at room temperature. The resulting suspension was stirred vigorously at 70 °C for 12 h. After completion, the mixture was diluted with water (20 mL), and extracted with EtOAc (3 X 20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. Flash chromatography (EtOAc-Hexane as eluent 1:1) afforded the title compound as viscous foam; R_f 0.28 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES+): 545 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Example 197

N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide

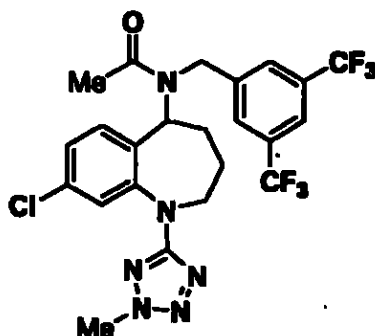


To a mixture of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(3-oxo-butyryl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide (0.13 mmol, 72 mg), hydroxylamine hydrochloride (1.3 mmol, 90 mg) in MeOH (2 mL) was added NaOAc (20 mg) at room temperature. The resulting suspension was stirred vigorously at 70 °C for 12 h. After completion, the mixture was diluted with water (20 mL), extracted with EtOAc (3 X 20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. Flash chromatography (EtOAc-Hexane as

eluent 1:1) afforded the title compound as viscous foam; R_f 0.35 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES⁺): 564 (M+H₂O).

Example 198

N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide



Step 1. Preparation of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide

To a solution of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (1.0 mmol, 465 mg) in THF (5 mL) was added *n*-BuLi (1.0 mmol, 0.62 mL, 1.6 M in THF) at -78 °C and stirred for 20 min. The above dark brown solution was treated with a solution of cyanogens bromide (2.0 mmol, 0.21 g) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred vigorously at that temperature for 1 h and slowly warmed to room temperature for 12 h. After completion, the reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), washed with water and brine. The organic phase was separated and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent and purification on flash column chromatography provided the pure title compound as a colorless foam; R_f 0.20 (EtOAc-Hexane, 4:1, v/v); MS (ES⁺): 490 (M+H⁺).

Step 2. Preparation of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(1H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide

A solution of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(8-chloro-1-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (0.92 mmol, 0.45 g) in toluene (5 mL) was treated with tributyltin azide (1.8 mmol, 0.49 mL) at room temperature. The reaction

130
179

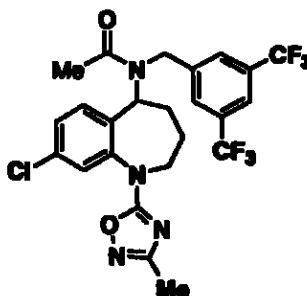
mixture was kept at reflux temperature for 12 h. After completion, the mixture was diluted with water (20 mL), extracted with EtOAc (3 X 25 mL) and the combined organic layers were washed with water and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in *vacuo*. The crude compound was purified by flash column chromatography to afford the title compound as colorless foam; R_f 0.40 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES+): 533 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Step 3. Preparation of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide

To a solution of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(1H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide (0.55 mmol, 0.29 g) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added triphenyl phosphine (0.55 mmol, 0.14 g) and diethylazo dicarboxylate (0.55 mmol, 90.0 μL) at 0 °C. To the above mixture, MeOH (2.75 mmol, 0.11 mL) was added and warmed to room temperature for 48 h. After completion, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with EtOAc (3 X 25 mL) and the combined organic layers were washed with water and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in *vacuo*. The crude compound was purified by flash column chromatography to afford the title compound as colorless foam; R_f 0.60 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES+): 547 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Example 199

***N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide**



Step 1. Preparation of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid amide

A mixture of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl chloride (0.1 mmol, 50.0 mg) and ammonia (1.0 mmol, 1.0 mL, 1M in MeOH) was refluxed at 70 °C for 6 h with vigorous stirring. The solvent was removed in *vacuo* and the crude product was purified by crystallization using EtOAc. The product was obtained as a white solid; *R*_f 0.1 (EtOAc); MS (ES⁺): 508 (M+H⁺).

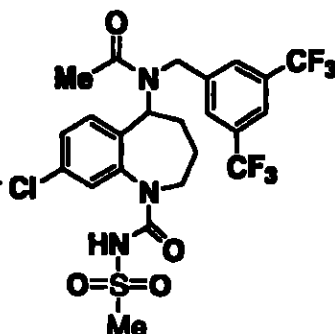
Step 2. Preparation of *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide.

A mixture of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid amide (0.1 mmol, 51 mg) and 85% dimethyl acetamide dimethylacetal (1.5 mmol, 0.22 mL) was heated at reflux for 1 h and then evaporated in *vacuo*. Dioxane (1 mL), hydroxylamine hydrochloride (0.2 mmol, 14 mg), acetic acid (0.4 mL), and a 2*N* NaOH (0.2 mL) solution were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then the reaction mixture was refluxed for 1 h, cooled to room temperature and poured into ice water (10 mL). After the pH of the solution had been adjusted to 7-8 using 1 *N* NaOH, it was extracted with EtOAc (2 X 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated in *vacuo*. The pure compound was obtained by flash column chromatography (EtOAc-Hexane 1:1) to afford the title compound as colorless oil.

*R*_f 0.6 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES⁺): 547 (M+H⁺).

Example 200

N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-methanesulfonylaminocarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide



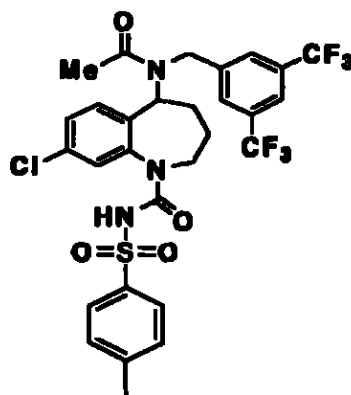
To a solution of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid amide (0.1 mmol, 51.0 mg) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added pyridine (0.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with methanesulfonyl chloride (0.3 mmol, 25.0 μL). Stirring was continued at room temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted with water (5 mL), and extracted with EtOAc (3 X 10 mL). The combined organic layers were washed with water and brine. The pure compound was obtained by flash column chromatography (EtOAc-Hexane 1:1) to provide the title compound as a white solid; R_f 0.48 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES⁺): 586 (M+H⁺).

182

-170-

Example 201

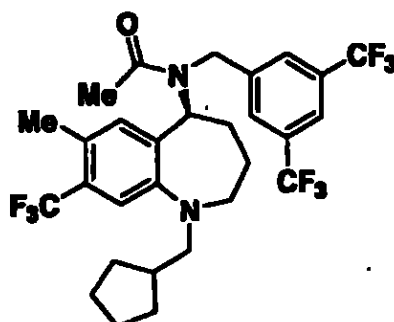
N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-[8-chloro-1-(toluene-4-sulfonylamino-carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl]-acetamide



The title compound was prepared by similar procedure as described in Example 200 (0.1 mmol scale of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid amide). The title compound was obtained as a white solid; *R*_f 0.58 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES⁺): 662 (M+H⁺).

Example 202

(*S*)-*N*-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(1-cyclopentyl-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide



Method A: To a solution of (*S*)-*N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (0.15 mmol, 80.0 mg) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added cyclopentane carboxyaldehyde (0.23 mmol, 22 μ L), followed by dropwise addition of TiCl₄ (0.23 mmol, 0.23 mL, 1M in CH₂Cl₂). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After completion, the solvent was removed in *vacuo*. The resulting crude imine was dissolved in MeOH (2 mL) and

183

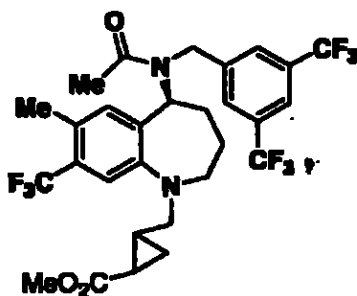
-171-

treated with NaBH_4 (1.5 mmol, 60 mg) at 0 °C. After, stirring for 1 at 0 °C, the reaction was diluted with saturated NH_4Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 X 10 mL). The combined organic layers were washed with water, brine and dried (Na_2SO_4). Removal of the solvent and further purification on flash column chromatography provided the title compound as a viscous oil; R_f 0.58 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES+): 594 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Method B: To a solution of (*S*)-*N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide (0.15 mmol, 80.0 mg) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added cyclopentane carboxaldehyde (0.23 mmol, 22 μL), AcOH (10 μL), and $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.45 mmol, 95.0 mg). After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was poured in to saturated NaHCO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2 (3 X 10 mL). The organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-Hexane) afforded the title compound as viscous oil; R_f 0.58 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES+): 594 ($\text{M}+\text{H}^+$).

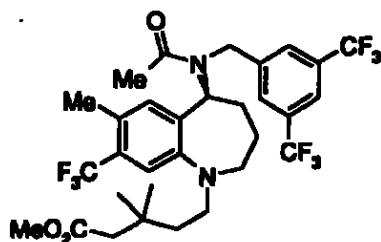
Example 203

(*S*)-2-[5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepin-1-ylmethyl]-cyclopropanecarboxylic acid



Example 204

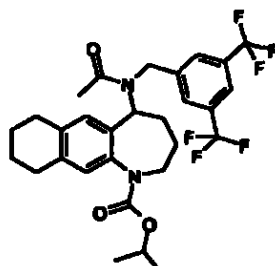
(*S*)-5-[5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepin-1-yl]-3,3-dimethyl-pentanoic acid



The title compound prepared by similar procedure (Method B) as described in Example 202 for (*S*)-*N*-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(1-cyclopentyl-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide, using, *N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-yl)-acetamide and 3,3-dimethyl-5-oxo-pentanoic acid methyl ester, R_f 0.41 (EtOAc-Hexane, 1:1, v/v); MS (ES⁺): 655.2 (M+H⁺).

Example 205

Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5,7,8,9,10-octahydro-naphtho[2,3-*b*]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



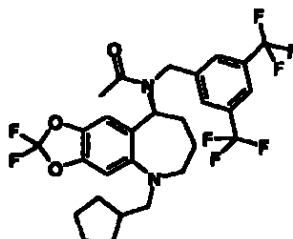
The title compound can be prepared using procedures analogous to the synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*b*]azepine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Example 140), starting with 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-ylamine and isopropyl chloroformate.

F6
125

-173-

Example 206

Synthesis of (*S*)-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5-cyclopentylmethyl-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]inden-9-yl)-amine

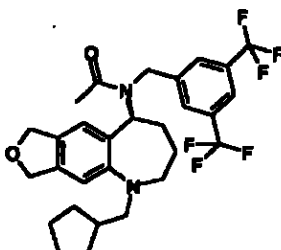
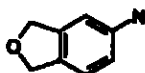


To a solution of (*S*)-9-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester (0.26 mmol) in DCM (5 mL) add trifluoroacetic acid (1 mL). After stirring for 1 h, quench the reaction with sodium bicarbonate (5 mL) and dilute with DCM (20 mL). Separate and dry the organics over sodium sulfate. Remove the solvent and chromatograph the product using ethyl acetate/hexane (5- 20 %) to elute. This provides N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]inden-9-yl)-acetamide as an oil. To this crude intermediate in DCE (dichloroethane) (5 mL), add cyclopentylcarbaldehyde (1.3 mmol), acetic acid (cat.), and sodium triacetoxyborohydride (1.6 mmol). After stirring for 14 h, dilute the reaction with DCM (20 mL) and quench with concentrated sodium carbonate (5 mL). Separate the organics, dry over sodium sulfate, and remove solvent under vacuum. Chromatograph the product using ethyl acetate/hexane (5 - 20%) to elute. This provides the title compound as a foam. MS (ES⁺): 593 (M+H).

186

Example 207

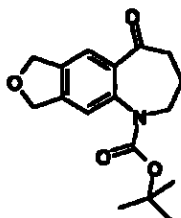
Synthesis of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(5-cyclopentylmethyl-3,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-2-oxa-5-aza-cyclohepta[f]inden-9-yl)-acetamide

**Step1. Preparation of 1,3-Dihydro-isobenzofuran-5-ylamine**

To a solution of 1,3-dihydro-isobenzofuran (83.2 mmol) in sulfuric acid (75 mL) cooled in an ice bath, add a solution of potassium nitrate (83.2 mmol) in sulfuric acid (25 mL) dropwise. After stirring for 30 min. pour the reaction mixture over ice and collect the resulting precipitate on a glass frit. Wash the precipitate with water (200 mL) and dry under vacuum. Dissolve the precipitate in ethanol (250 mL) and add tin chloride dihydrate (273.6 mmol). After heating at 70 °C for 2 h dilute with water (200 mL), cool to room temperature and neutralize the reaction with 5 N sodium hydroxide. Extract the mixture with ethyl acetate (3 x 200 mL) and dry the organics over sodium sulfate. Remove solvent to afford the title compound as a tan solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.50 (bs, 2H), 5.02 (s, 4H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

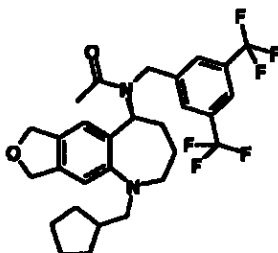
182
187

Step 2. Preparation of 9-Oxo-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2-oxa-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester



The title compound was prepared using procedures analogous to Example 182 (Synthesis of 5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methyl-8-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester, steps 3 – 7), starting with 1,3-Dihydro-isobenzofuran-5-ylamine in step 3 and replacing phosgene/cyclopropanol with di-*t*-butyl dicarbonate in step 7.

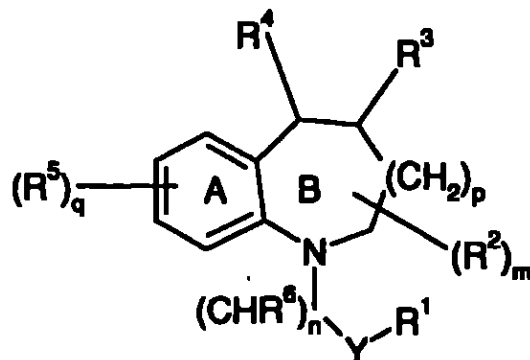
Step 3. Preparation of N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(5-cyclopentylmethyl-3,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-2-oxa-5-aza-cyclohepta[f]inden-9-yl)-acetamide



The title compound could be prepared using procedures described in Example 185 (Synthesis of 9-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester) and Example 207 (Synthesis of (3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5-cyclopentylmethyl-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxo-5-aza-cyclohepta[f]inden-9-yl)-amine) starting with 9-Oxo-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2-oxa-5-aza-cyclohepta[f]indene-5-carboxylic acid tert-butyl ester.

We claim:

I. A compound of formula I



wherein

n is 0, 1, 2, or 3;

m is 0, 1, 2, or 3;

p is 1 or 2;

q is 0, 1, 2, or 3;

Y is a bond, C=O, or S(O)_t; wherein t is 0, 1, or 2;

R¹ is selected from a group consisting of hydroxy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, heterocyclyl, C₂-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, -OC₃-C₈ cycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -NR⁷R⁸ and -OC₁-C₆ alkylaryl, -O-heterocyclic, and -OC₁-C₆ alkylheterocyclic; provided that R¹ is not hydroxy when Y is S(O)_t, CO or when n and y are both zero; and wherein each of cycloalkyl, aryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3- groups independently selected from oxo, hydroxy, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkene, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylalcohol, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alkylNR¹¹R¹², C₁-C₃ alkylCOR¹¹, C₀-C₆ alkylCOOR¹¹, cyano, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, phenyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, and C₁-C₆ alkylaryl;

R² is bound only to carbon atoms and is a group independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkene, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₆ alkylNR¹¹R¹², C₀-C₆ alkylCOR¹¹, C₀-C₆

189

alkylCOOR¹¹, cyano, nitro, C₀-C₆ alkylcycloalkyl, phenyl, and C₀-C₆ alkylaryl heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, and C₁-C₆ haloalkyl;

R³ is hydrogen;

R⁴ is a group represented by the formula -NR⁹R¹⁰;

R⁵ is selected from a group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, aryl, heterocyclic, cyano, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -C₀-C₆ alkylNR⁷R⁸, C₀-C₆ alkylCOR⁷, C₀-C₆ alkylCO₂R⁷, C₀-C₆ alkylCONR⁷R⁸, CONR⁷SO₂R⁸, NR⁷SO₂R⁸, NR⁷COR⁸, N=CR⁷R⁸, OCONR⁷R⁸, S(O)_xR⁷, SO₂NR⁷R⁸, C₁-C₆ alkylalcohol, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, and -OC₁-C₆ alkylaryl wherein each of the alkyl, cycloalkyl, aryl and heterocyclic groups is optionally substituted by oxo, alkyloxy, aryloxy; and wherein any two R⁵ groups may combine to form an optionally substituted 5-7 member carbocyclic or heterocyclic, saturated or unsaturated ring fused with the A- ring to which they are attached;

R⁶ is independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, hydroxy, COR⁷, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylNR¹¹R¹², C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C₁-C₆ alkylcycloalkyl; each R⁷ is independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -O C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -O-aryl, -OC₃-C₈ cycloalkyl, -O-heterocyclic, -NR¹¹R¹², -C₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, C₁-C₆ alkylheterocyclic, -O C₁-C₆ alkylaryl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C₁-C₆ alkylaryl, wherein each alkyl, cycloalkyl, heterocyclic or aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from hydroxy, halogen, oxo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, SO₂R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², C₁-C₆ alkylSO₂NR¹¹R¹², COOR¹¹, C₁-C₆ haloalkyl, and NR¹¹R¹², or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur and wherein the nitrogen-containing heterocycle is optionally substituted with oxo, or C₁-C₆ alkyl;

each R⁸ is independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -O C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -O-aryl, -OC₃-C₈ cycloalkyl, -O-heterocyclic, -NR¹¹R¹², -C₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆

alkylheterocyclic, C₁-C₆ alkylheterocyclic, -O C₁-C₆ alkylaryl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C₁-C₆ alkylaryl, wherein each alkyl, cycloalkyl, heterocyclic or aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from hydroxy, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, and NR¹¹R¹², or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur and wherein the nitrogen-containing heterocycle is optionally substituted with oxo, or C₁-C₆ alkyl;

R⁹ is COR⁷ or S(O)₂R⁷ wherein R⁷ is as defined above;

R¹⁰ is selected from the group consisting of aryl, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₂-C₆ alkenylheterocyclic, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, and wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydroxy, oxo, -SC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, C₁-C₆ alkenyloxy, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, C₆-C₆ alkylNR¹¹R¹², -OC₁-C₆ alkylaryl, nitro, cyano, C₁-C₆ haloalkylalcohol, and C₁-C₆ alkylalcohol;

R¹¹ and R¹² are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, C₁-C₆ alkylaryl, wherein each aryl, cycloalkyl and heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, C₁-C₆ alkylheterocyclic, and C₁-C₆ haloalkyl, or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring which may have 0, 1, or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with oxo, C₁-C₆ alkyl, COR⁷, and SO₂R⁷;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein R¹ is selected from a group consisting of C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₃-C₈ cycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylaryl, OC₃-C₈ heterocyclic, and -OC₁-C₆ alkylheterocyclic.

191

-179-

3. A compound according to Claim 1 wherein R^1 is selected from a group consisting of C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylcycloalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkylheterocyclic, aryloxy, $-OC_2$ - C_6 alkenyl, $-OC_1$ - C_6 haloalkyl, $-OC_3$ - C_8 cycloalkyl, $-OC_1$ - C_6 alkylaryl, OC_3 - C_8 heterocyclic, and $-OC_1$ - C_6 alkylheterocyclic; R^4 is the group NR^9R^{10} and R^9 is selected from an optionally substituted heterocyclic, or alkylheterocyclic.

4. A compound according to Claim 1 wherein R^1 is selected from a group consisting of C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylcycloalkyl, C_1 - C_6 alkylheterocyclic, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkylaryl, aryloxy, $-OC_2$ - C_6 alkenyl, $-OC_1$ - C_6 haloalkyl, $-OC_3$ - C_8 cycloalkyl, OC_1 - C_6 heterocyclic, $-OC_1$ - C_6 alkylaryl, and $-OC_1$ - C_6 alkylheterocyclic; R^4 is the group NR^9R^{10} and wherein R^9 is COR^7 .

5. A compound according to Claim 1 wherein n is zero; y is a bond; and R^1 is alkylaryl, alkylheterocyclic, alkylcycloalkyl wherein the alkyl, aryl, cycloalkyl and heterocyclic groups are each optionally substituted with 1, 2 or 3 groups independently selected from hydroxy, oxo, $-COOH$, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylcycloalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkylaryl, aryloxy, $-OC_2$ - C_6 alkenyl, $-OC_1$ - C_6 haloalkyl, $-OC_3$ - C_8 cycloalkyl, and $-OC_1$ - C_6 alkylaryl.

6. A compound according to Claim 1 wherein p is 1.

7. A compound according to claim 1 wherein p is 2.

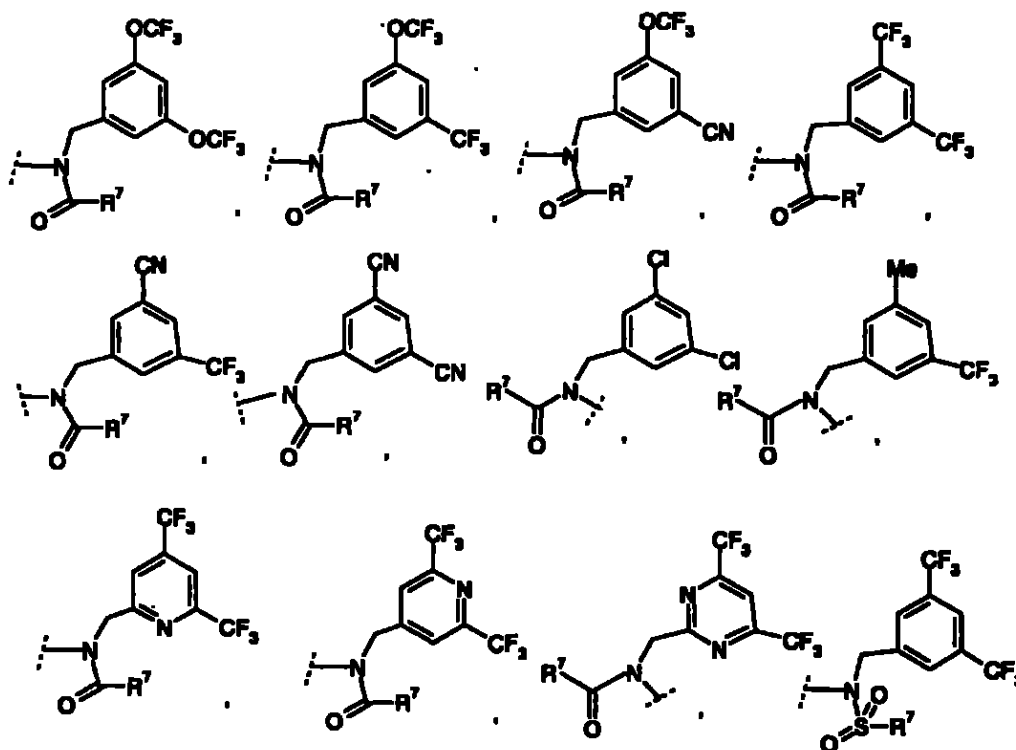
8. A compound of claim 1, wherein p is 1 or 2; n is 0 or 1; m is 0, and q is 1-3.

9. A compound according to Claim 1 wherein n and m are independently 0 or 1; and q is 2 or 3.

10. A compound according to Claim 1, or 3 wherein q is 2 and the R^5 groups combine to form a five or six member optionally substituted fused ring with the A-ring

wherein said fused ring may have 1, 2, or 3 heteroatom linkers independently selected from oxygen, or N or NH.

11. The compound according to Claim 1 wherein R⁴ is selected from the group consisting of:



12. A compound selected from the group consisting of:

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[[3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid ethyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-fluoro-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-4,4-dimethyl-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b]azocine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

6-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b]azocine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-9-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b]azocine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

5-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepine-1-carboxylic acid isopropyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, diastereomer or mixture thereof.

X5
14A

-182-

13. A method of antagonizing CETP activity comprising administering a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.
14. A method of treating or preventing dyslipidemia comprising administering a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof, to a patient in need thereof.
15. A method of treating Cardiovascular Diseases comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof, to a patient in need thereof.
16. A method of treating or preventing atherosclerosis comprising administering a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient.
17. A method according to Claim 10, wherein the down-regulation of CETP activity results in a decrease in LDL- cholesterol.
18. A method of lowering plasma LDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.
19. A method of treating and/or preventing the pathological sequelae due to high levels of plasma LDL-cholesterol in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers to a patient in need thereof.

16
195

-183-

20. A method of treating and/or preventing the pathological sequelae due to low levels of plasma HDL-cholesterol in a mammal comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof, to a patient in need thereof.

21. A method of treating and/or preventing obesity comprising administering an effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.

22. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to Claim 1 and a carrier, diluent and/or excipient.

23. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to Claim 1 and a carrier, diluent and/or excipient.

24. Use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament for treating and/or preventing atherosclerosis in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.

25. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for treating and/or preventing arteriosclerosis in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/030907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/16 A61K31/55 A61P3/06 A61P9/10 C07D403/04
C07D403/12 C07D223/14 C07D223/32 C07D225/06 C07D405/12
C07D405/06 C07D413/04 C07D491/04

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

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 586 448 B1 (DENINNO MICHAEL P ET AL) 1 July 2003 (2003-07-01) cited in the application the whole document	1-25

☐ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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

25 January 2005

Date of mailing of the international search report

01/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6018 Patentweg 2
NL - 6800 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3000, Tx. 31 051 opt. 4,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Seymour, L.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/030907

78
197

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 13-21 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

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/030907

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6586448	B1	01-07-2003	US 6197786 B1	06-03-2001
			US 2004092550 A1	13-05-2004
			AU 752566 B2	19-09-2002
			AU 5440199 A	10-04-2000
			BG 105428 A	31-01-2002
			BR 9913810 A	19-06-2001
			CA 2344350 A1	30-03-2000
			CN 1318058 T	17-10-2001
			CZ 20010955 A3	12-12-2001
			EA 4674 B1	24-06-2004
			EE 200100166 A	17-06-2002
			EP 1114031 A1	11-07-2001
			HR 20010201 A1	30-04-2002
			HU 0103506 A2	28-01-2002
			WO 0017164 A1	30-03-2000
			ID 28026 A	03-05-2001
			JP 2002526475 T	20-08-2002
			JP 2004339239 A	02-12-2004
			NO 20011350 A	09-05-2001
			NZ 509840 A	26-11-2002
			PL 347099 A1	25-03-2002
			SK 3542001 A3	04-06-2002
			TR 200100768 T2	23-07-2001

149
148

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al campo de la
5 química orgánica, farmacología, y medicina. Además, la
presente invención se refiere a un grupo de compuestos que
demuestran utilidad para tratar estados patológicos
generados por la dislipidemia

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La "enfermedad cardiaca coronaria" (CHD) es una de
las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el
mundo. A pesar de los intentos de modificar los factores de
riesgo tales como obesidad, tabaquismo, la falta de
15 ejercicio, así como el tratamiento de dislipidemia con
cambios dietéticos o terapia de fármaco, la CHD sigue siendo
la causa más común de muerte en los Estados Unidos. Más del
50% de todas las muertes por CHD se deben a la "enfermedad
cardiaca coronaria aterosclerótica" fundamental.

20

La dislipidemia es un factor determinante para la
CHD. Los bajos niveles de plasma del colesterol de
lipoproteínas de alta densidad (HDL) con niveles ya sea
normales o elevados de colesterol de baja densidad (LDL), es
un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la
25 arteroesclerosis y enfermedad de arterias coronarias en

70/200

humanos. En efecto, diversos estudios acerca del perfil de la lipoproteína en pacientes de CHD mostraron que, aproximadamente el 50% de pacientes con CHD tienen niveles de colesterol que son considerados por estar en el intervalo normal (<200 mg/dl). Además, dichos estudios han hallado colesterol HDL bajo en aproximadamente 40% de los pacientes CHD normo-colesterolémicos, comparados con la población general reportada en la National Health and Nutrition Examination Survey (por sus siglas en inglés, Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición). Toda vez que los niveles bajos de colesterol HDL incrementan el riesgo de aterosclerosis, métodos de incremento del colesterol HDL en el plasma serían benéficos terapéuticamente, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo, pero no limitado a, aterosclerosis, CHD, apoplejía y enfermedad vascular periférica.

La proteína de transferencia de éster del colesterol (CETP) es una glicoproteína de 74 KD que facilita el intercambio de los ésteres del colesterol en HDL por triglicéridos en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (A. R. Tall et. al., (1999) 1999 George Lyman Duss Memorial Lecture: Lipid transfer proteins, HDL metabolism and atherogenesis. *Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* 20:1185-1188.). El resultado neto de la actividad CETP es una disminución del colesterol HDL y un incremento en el colesterol LDL. Este

efecto sobre el perfil de la lipoproteína se cree es proaterogénico, especialmente en sujetos cuyos perfiles lípidos constituyen un riesgo creciente para la CHD. La niacina puede aumentar perceptiblemente la HDL, pero tiene
5 secuelas de tolerancia serias que reducen el desempeño. Los fibratos actualmente comercializados e inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan el colesterol de HDL solo modestamente (~10-12%). Como resultado, existe una necesidad médica significativa no satisfecha de un agente bien tolerado que
10 pueda elevar perceptiblemente los niveles de HDL de plasma, con lo que se revierte o mengua la progresión de aterosclerosis.

La CETP se expresa en tejidos múltiples y es secretada en el plasma, en donde se asocia con HDL (X.C. Jiang et. al., (1991) Mammalian adipose tissue and muscle are
15 major sources of lipid transfer protein mRNA. *J. Biol. Chem.* 266:4631-4639). Humanos y monos, que expresan CETP, tienen colesterol de HDL relativamente bajo, mientras que ratones y ratas no expresan CETP y llevan casi todo su colesterol en
20 HDL. Más aún, la expresión transgénica de CETP en ratones, resulta en niveles de colesterol HDL perceptiblemente reducidos y aterosclerosis severa desarrollada, comparada con ratones de control (K.R. Marotti et. al., (1993) Severe
25 atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature*: 364, 73-75). La

expresión de CETP humana en ratas Dahl hipertensas sensibles a la sal condujo a hiperlipidemia combinada espontánea, enfermedad cardíaca coronaria y disminuyó la supervivencia (V.L.M. Herrera et. al., (1999) Spontaneous combined
5 hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. *Nature Medicine*: 5, 1383-1389).

Los anticuerpos tanto inyectados directamente en el
10 plasma o generados a través de la inyección de vacunas, pueden inhibir con eficacia la actividad de CETP en hámsteres y conejos dando por resultado colesterol de HDL elevado (C. W. Rittershaus, (1999)). Antibióticos inducidos mediante vacunas inhiben la actividad de la CETP *in vivo* y reducen las
15 lesiones aórticas en un modelo de aterosclerosis en conejos. Además, la neutralización de anticuerpos de CETP en conejos ha demostrado ser anti-aterogénica (*Arterio. Thromb. Vasc, Biol.* 20, 2106-2112; G.F.Evans et. al., (1994) Inhibition of cholesteryl ester transfer protein in normocholesterolemic
20 and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity, and apolipoprotein distribution. *J. Lipid Research.* 35, 1634-1645). No obstante, la terapia de anticuerpos y/o vacunas no es actualmente una opción viable para el tratamiento de poblaciones grandes de pacientes en necesidad
25 de tratamiento para dislipidemia y de manifestaciones de

estados de enfermedad asociados o resultantes.

Las benzazepinas han sido reportadas como útiles para ciertos propósitos terapéuticos. Por ejemplo, Kondo et al., muestra el uso de ciertos derivados de benzazepinas como antagonistas del receptor de vasopresina V2 de arginina no peptídicos potentes oralmente activos, véase Kondo et al., 7-chloro-5-hydroxy-1-[2-methylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine (OPC-41061): A potent, Orally Active Vasopressin Non-peptide Arginine Vasopressin V2 Receptor Antagonist, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 7 (1999) 1743-1754.

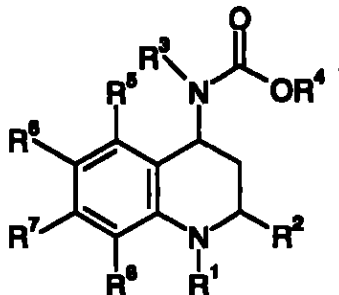
También ha habido diversos reportes de inhibidores de CETP de moléculas pequeñas. Barrret y colaboradores (J. Am. Chem. Soc., 188, 7863, (1996)) y Kuo y colaboradores (J. Am. Chem. Soc., 117, 10629, (1995)), describen inhibidores de CETP que contienen ciclopropano. Pietzonka y colaboradores. (Biorg. Med. Chem. Lett. 6, 1951 (1996)), describen análogos que contienen fosfanato como inhibidores de CETP. Coval y colaboradores. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 605, (1995)), describen sesquiterpinas relacionadas con Wiedendiol-A y -B como inhibidores de CETP. La solicitud japonesa de patente Número No. 10287662-A, describe compuestos naturales polihidroxílicos, que no contienen amina, policíclicos, que poseen propiedades de inhibición de la CETP. Lee y colaboradores. (J. Antibiotics, 49, 693-96 (1996)), describen

20A 2/65

inhibidores de CETP derivados de hongos de insectos. Busch y colaboradores. (*Lipids*, 25, 216-220 (1990)), describen bromuro de colesterilacetilo como un inhibidor de CETP. Morton y Zillversmit (*J. Lipid Res.*, 35, 836-47 (1982)),
 5 describen que el p-cloromercurifenil sulfonato, p-hidroximercuribenzoato y mercuritiosalicilato de etilo, inhiben la CETP. Connolly y colaboradores. (*Biochem. Biophys. Res. Comm.* 223, 42-47 (1996)), describen otros reactivos de modificación de cisteína como inhibidores de CETP. Xia y
 10 colaboradores describen 1,3,5-triazinas como inhibidores de CETP (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 919-22 (1996)). Bisgaier y colaboradores (*Lipids*, 29, 811-8 (1994), describen 4-fenil-5-tridecil-4H-1,2,4-triazol-tiol como un inhibidor de CETP. Oomura y colaboradores, describen fenoles hexacíclicos y
 15 teracíclicos no peptídicos como inhibidores de CETP, en la Solicitud de Patente Japonesa No. 10287662.

La patente Estadounidense No. 6,586,448 B1, describe 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4-carboxamino-2-sustituídas de fórmula I

20

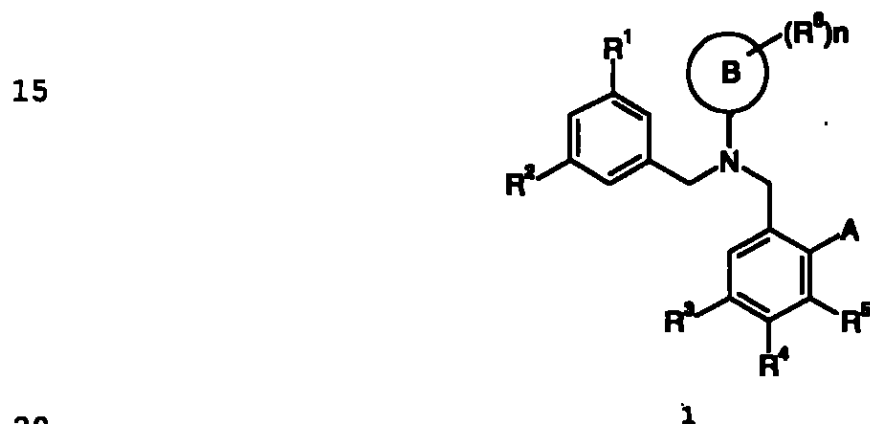


25

y profármacos de la misma, así como sales

farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y dichos profármacos; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en este documento. De manera similar, las solicitudes de patente PCT WO 03/063868A1, WO 0017164, No.0017165, y WO 5 0017166, describen de diversas formas, formulaciones, métodos de preparación y de uso de compuestos de tetrahidroquinolina, relacionados de manera general con aquellos de la patente Estadounidense 6,586,448 B1 de la que derivan o son una solicitud divisional de la misma.

10 La publicación internacional del PCT WO 2004/020393 A1, describe potentes y selectivos compuestos de dibencilamina inhibidores de la actividad de CETP, representados mediante la fórmula general 1



En donde R^1 y R^2 , cada uno es alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, etc.; y R^3 , R^4 y R^5 cada uno es hidrógeno, halógeno, etc., siempre que R^3 y R^4 pueden formar un homociclo o heterociclo opcionalmente sustituido en 25 cooperación con los átomos de carbono unidos a estos; A es -

N(R⁷)(R⁸), etc.; el anillo B es arilo o un residuo heterocíclico; R⁶ es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, etc.; y n es un número entero de 1 a 3); un profármaco del compuesto; o una sal farmacéuticamente aceptable de
5 cualquiera.

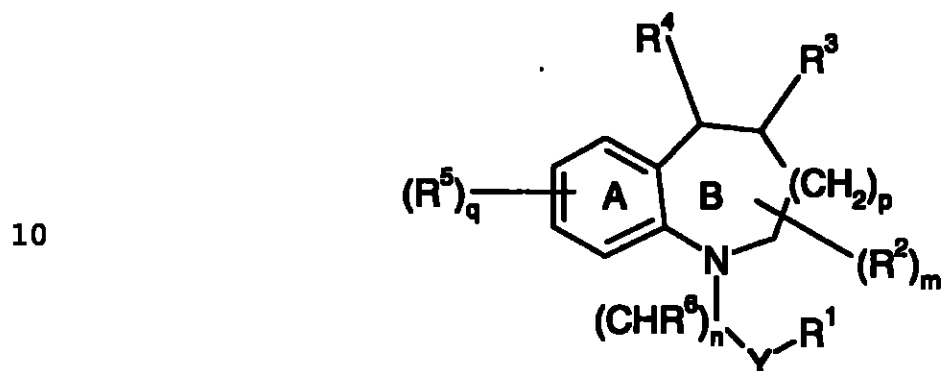
La solicitud de patente Europea No. 818448 por Schmidt y colaboradores, describe derivados de tetrahidroquinolina como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesteroilo. La solicitud de
10 patente Europea No. 818197 de Schmek y colaboradores, describe piridinas con heterociclos fusionados como inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesteroilo. Bryes y colaboradores en la solicitud de patente Alemana No. 19627430, describe derivados de piridina
15 bicíclicos condensados como inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesteroilo. En la patente Estadounidense No. 6,207,671 de Schmidt y colaboradores, describen compuestos de piridina sustituida como inhibidores de CETP. En la solicitud de patente WO No.09839299, y en la
20 solicitud de patente WO No.03028727 por Muller-gliemann y colaboradores, y Erfinder/Anmelder respectivamente, se describen derivados de quinolina como inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesteroilo.

No obstante las descripciones anteriores,
25 permanece una gran necesidad de compuestos efectivos útiles

para tratar y/o prevenir condiciones causadas por, asociadas con o exacerbadas por dislipidemia.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



en donde

n es 0, 1, 2, ó 3;

15 m es 0, 1, 2, ó 3;

p es 1 ó 2;

q es 0, 1, 2, ó 3;

Y es un enlace, C=O, o S(O)_t; en donde t es 0, 1, ó 2;

R¹ se selecciona de un grupo que consiste de

20 hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo, arilo, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilheterocíclico C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆, heterociclilo, alquilalcohol C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, alquenilo -OC₂-C₆, haloalquilo -OC₁-C₆, alquilheterocíclico -OC₁-C₆, cicloalquilo

25 -OC₃-C₈, alquilocicloalquilo -OC₁-C₆, -NR⁷R⁸ y alquilarilo

209

-OC₁-C₆, -O-heterocíclico, y alquilheterocíclico -OC₁-C₆; siempre que R¹ no sea hidroxí cuando Y es S(O)_t, CO o cuando n y 'y' son ambos cero; y en donde cada grupo de cicloalquilo, arilo y heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 a 3-
 5 grupos seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilalcohol C₁-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², alquilo C₀-C₃NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₃COR¹¹, alquilo C₀-C₆COOR¹¹, ciano, alquilocicloalquilo C₁-C₆, fenilo,
 10 alquilocicloalquilo -OC₁-C₆, alquilarilo -OC₁-C₆, alquilheterocíclico -OC₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆;

R² está unido únicamente a átomos de carbono y es un grupo seleccionado independientemente de hidrógeno, hidroxí, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,
 15 alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², alquilo C₀-C₆NR¹¹R¹², alquilo C₀-C₆COR¹¹, alquilo C₀-C₆COOR¹¹, ciano, nitro, alquilocicloalquilo C₀-C₆, fenilo, y alquilarilo heterocíclico C₀-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, y haloalquilo C₁-C₆;

R³ es hidrógeno;

20 R⁴ es un grupo representado por la fórmula -NR⁹R¹⁰;

R⁵ se selecciona de un grupo que consiste de hidrógeno, hidroxí, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilarilo C₁-C₆, alquilheterocíclico C₁-C₆, arilo, heterocíclico, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,
 25 alcoxi C₁-C₆, ariloxi, alqueno -OC₂-C₆, haloalquilo -OC₁-C₆-

2/2
209

alquilo $C_0-C_6NR^7R^8$, alquilo $C_0-C_6COR^7$, alquilo $C_0-C_6CO_2R^7$,
 alquilo $CO-C_6CONR^7R^8$, $CONR^7SO_2R^8$, $NR^7SO_2R^8$, NR^7COR^8 , $N=CR^7R^8$,
 ONR^7R^8 , $S(O)_tR^7$, $SO_2NR^7R^8$, alquilalcohol C_1-C_6 ,

$-OC_1-C_6$ alquilheterocíclico, y $-OC_1-C_6$ alquilarilo,
 5 en donde cada grupo de alquilo, cicloalquilo, arilo y
 heterocíclico es opcionalmente sustituido por oxo, alquiloxi,
 ariloxi; y donde cualquiera de los dos grupos R^5 puede
 combinarse para formar un anillo fusionado saturado o
 insaturado, carbocíclico o heterocíclico de 5-7 elementos,
 10 opcionalmente sustituido, con el anillo A al cual están
 unido;

R^6 es seleccionado independientemente de un grupo
 que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,
 hidroxilo, COR^7 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alquenilo $-OC_2-C_6$,
 15 haloalquilo $-OC_1-C_6$, alquilo $C_1-C_6NR^{11}R^{12}$, cicloalquilo C_3-C_8 ,
 heterocíclico, arilo, y alquilcicloalquilo C_1-C_6 ;

cada R^7 es seleccionado independientemente de un
 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo
 C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo $-O-C_1-C_6$, haloalquilo C_1-C_6 , $-O-$
 20 arilo, cicloalquilo $-OC_3-C_8$, heterocíclico $-O-$, $-NR^{11}R^{12}$,
 alquilcicloalquilo $-C_1-C_6$, alquilcicloalquilo $-OC_1-C_6$,
 alquilheterocíclico $-OC_1-C_6$, alquilheterocíclico C_1-C_6 ,
 alquilarilo $-O-C_1-C_6$, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocíclico,
 arilo, y alquilarilo C_1-C_6 , en donde cada grupo alquilo,
 25 cicloalquilo, heterocíclico o arilo es opcionalmente

sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , SO_2R^{11} , $SO_2NR^{11}R^{12}$, alquilo $C_1-C_6SO_2NR^{11}R^{12}$, $COOR^{11}$, haloalquilo C_1-C_6 , y $NR^{11}R^{12}$, ó R^{11} y R^{12} se combinan para formar un nitrógeno que
5 contiene un anillo heterocíclico que tiene 0, 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el heterociclo que contiene nitrógeno es opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo C_1-C_6 ;

cada R^8 es seleccionado independientemente de un
10 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alquilo $-OC_1-C_6$, haloalquilo C_1-C_6 , $-O-$ arilo, cicloalquilo $-OC_3-C_8$, heterocíclico $-O-$, $-NR^{11}R^{12}$, alquilcicloalquilo $-C_1-C_6$, alquilcicloalquilo $-OC_1-C_6$, alquilheterocíclico $-OC_1-C_6$, alquilheterocíclico C_1-C_6 ,
15 alquilarilo $-O C_1-C_6$, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocíclico, arilo, y alquilarilo C_1-C_6 , en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o arilo es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo
20 C_1-C_6 , y $NR^{11}R^{12}$, ó R^{11} y R^{12} se combinan para formar un nitrógeno que contiene un anillo heterocíclico que tiene 0, 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el heterociclo que contiene nitrógeno es opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo
25 C_1-C_6 ;

R^9 es COR^7 o $S(O)_tR^7$ en donde R^7 es como se define anteriormente;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de arilo, alquilarilo C_1-C_6 , alquenilarilo C_2-C_6 , alquinilarilo C_2-C_6 ,
5 alquilheterocíclico C_1-C_6 , alquenilheterocíclico C_2-C_6 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquilarilo $-O-C_1-C_6$, y en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, oxo,
10 alquilo $-SC_1-C_6$, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_1-C_6 , alquinoilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alquenoilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquilo C_0-C_6 , $NR^{11}R^{12}$, alquilarilo $-OC_1-C_6$, nitro, ciano, haloalquilalcohol C_1-C_6 , y alquilalcohol C_1-C_6 ;

15 R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocíclico, arilo, alquilarilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo cicloalquilo y heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados
20 independientemente de halógeno, alquilheterocíclico C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , o R^{11} y R^{12} se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, el cual puede tener 0, 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de
25 oxo, alquilo C_1-C_6 , COR^7 , y SO_2R^7 ;

2/2

o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezclas de diastereómeros del mismo, farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un método
5 para modular la actividad de la CETP, que comprende el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades mediadas por la CETP.

10 La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir dislipidemia, que comprende la administración un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o
15 profármaco del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir Enfermedades Cardiovasculares que incluyen CHD así como secuelas de la misma, que comprende la administración un compuesto de fórmula I, sal, solvato,
20 enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento y prevención de aterosclerosis, que comprende la
25 administración de un compuesto de fórmula I, sal, solvato,

enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para el
5 tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con la actividad anormal de la CETP, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o
10 profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para incrementar la relación de colesterol HDL del plasma a colesterol LDL del plasma, en un mamífero, que comprende la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un
15 compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método de
20 incremento del nivel de colesterol HDL del plasma en un mamífero, que comprende la administración una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o
25 profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método de disminución del nivel de colesterol LDL del plasma en un mamífero, que comprende la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento y/o prevención de secuelas patológicas ocasionadas por bajos niveles de HDL del plasma y/o a altos niveles de colesterol LDL en un mamífero, que comprende la administración de una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de aterosclerosis en un mamífero, que comprende la administración de una dosis efectiva de un compuesto de

fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

5 La presente invención también proporciona una terapia de combinación que involucra un compuesto de fórmula I y uno o más de otros agentes cardio protectores, tales como por ejemplo, estatinas, leptina y/o otros LXR, CETP, ABC A1 o agentes que regulan los lípidos, útiles para el tratamiento
10 y/o prevención de aterosclerosis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I útiles en la modulación de la actividad de la
15 CETP.

El término "modulación", podrá incluir, pero no se limita a, regulación ascendente, regulación descendente, inhibición, agonismo, atagonismo de receptores de CETP apropiados para obtener el aumento o disminución de HDL o
20 LDL, junto con la secuela biológica resultante de tal intervención.

La frase "enfermedades" o "enfermedades relacionadas a la modulación de CETP" o "enfermedades mediadas por la actividad de CETP", se refiere a estados
25 patológicos en donde la aterosclerosis y enfermedades

cardiovasculares son propensas debido a la dislipidemia y/o a otros factores de riesgo y, por lo tanto, son benéficamente afectadas por la regulación descendente (modulación) de la actividad de CETP. La frase "enfermedades", como se usa en este documento, también incluye enfermedades causadas por, exacerbadas por, o de otra forma, relacionadas con la actividad de la CETP. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a hiperlipidemia y secuelas de la misma, tales como aterosclerosis, CHD, presión sanguínea elevada, CHF, apoplejía, hipertensión, hipertrigliceremia, diabetes, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo pero no limitándose a, dermatitis, artritis y dolor, así como enfermedades del sistema nervioso central incluyendo pero no limitado a demencia, trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer.

El término "Enfermedad Cardiovascular" y secuelas de la misma como se utiliza en este documento, incluye aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperlipoproteinemias (tanto alfa como beta), hipercolesterolemia, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto al miocardio, lesión por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia. El uso de la CETP para tratar Enfermedades Cardiovasculares como se enumera anteriormente, está

218
217

soportado por las descripciones, que incluyen la patente Estadounidense No. 6,140,343.

El término "tratamiento" mantiene su significado convencional que incluye prohibir, inhibir, aliviar, interrumpir, retardar, aminorar o revertir el progreso, o reducción de la intensidad de un síntoma patológico relacionado o resultante de la modulación de la actividad de la CETP, particularmente con la relacionada a la elevación de los niveles de plasma de HDL, o disminución de los niveles de colesterol HDL, o incrementar la relación de HDL/LDL o controlar aterosclerosis, hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia.

De manera general, uno de habilidades en la técnica estará consciente que la valencia deberá ser conservada (completamente) para todas las moléculas estables. Por tanto, la implicación necesaria de que los átomos de hidrógeno son necesarios y disponibles para completar la valencia en todas las estructuras, que incluyen la Fórmula I, a menos de que se indique de otro modo, es imputada al conocimiento general de uno de habilidades en la técnica.

Términos químicos generales usados en la descripción de compuestos en este documento descritos mantienen sus significados convencionales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆," o "alquilo(C₁₋₆)" o "alquilo C₁₋₆", se refieren a una cadena alifática recta o ramificada de 1 a

219
218

6 átomos de carbono, que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, pentilo y hexilo. A menos que se declare de otro modo, el término "alquilo" significa alquilo C_1-C_6 . De manera similar, el término "alquilo C_0-C_6 " implica un grupo alquilo como se indica en donde cuando el término C_0 aplica, el grupo alquilo no está presente, y los grupos restantes se unen directamente al sustrato. La presente invención también contempla que el término alquilo C_1-C_6 , o alquenoilo C_2-C_6 , o términos similares abarquen también el grupo alquilo, alquenoilo, o similar especificado, el cual puede ser quiral, regio o esteroisomérico. Tales grupos quirales o regio o esteroisoméricos, son también objeto de la presente invención.

15 El término alquilarilo se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Por ejemplo alquilarilo C_1-C_6 indica que un grupo alquilo C_1-C_6 está unido al grupo arilo, y que el alquilarilo C_1-C_6 resultante está unido al núcleo, vía el grupo alquilo. Un grupo alquilarilo más preferido es bencilo.

El término "fenilo sustituido" o "fenilo opcionalmente sustituido", se refiere a un grupo fenilo que tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxí, $-COOR^1$, alquilo $C_0-C_6NR^{11}R^{12}$, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo,

240
29

haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxialquilo C_1-C_6 ,
alquilheterocíclico C_0-C_6 .

El término "opcionalmente sustituido" como se usa
en este documento, a menos que se especifique de otro modo en
este documento, significa que el grupo sujeto puede se
sustituido con uno o más fragmentos o grupos seleccionados de
alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxí, COR^7 , $-COOR^7$, alquilo
 $C_0-C_6NR^7R^8$, nitro, oxo, cloro, fluoro, bromo, ciano,
cicloalquilo C_3-C_8 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo
 C_1-C_6 , haloalcoxialquilo C_1-C_6 , heterocíclico, y
alquilheterocíclico C_0-C_6 .

El término "arilo" se refiere a un radical
carbocíclico o heterocíclico, aromático o heteroaromático,
sustituido o insustituido, seleccionado de un grupo que
consiste de 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo 3- tienilo, 1-
pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, fenilo, 2-piridilo, 3-
piridilo, 4-piridilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benzofurilo, 3-
benzofurilo, 4-benzofurilo, 5-benzofurilo, 6-benzofurilo, 7-
benzofurilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo,
5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 7-benzotienilo, 1-indolilo,
2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo y
7-indolilo. Como se utiliza en este documento, el término
arilo, también abarca el grupo bencilo

El término "cicloalquilo C_3-C_8 " o términos similares
se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene desde

270

2 hasta 8 átomos de carbono.

El término "carbociclo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo cíclico que tiene solamente carbono y un número apropiado de átomos de hidrógeno. El
5 término abarca grupos tales como cicloalquilo, cicloalquilenos, naftilo, fenilo y similares.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", se refiere a un anillo bicíclico benzofusionado o monocíclico aromático, saturado,
10 parcialmente insaturado, de 5, 6 ó 7 elementos que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de N, S u O, en donde dicho heterociclo es opcionalmente sustituido en átomo(s) de carbono o nitrógeno, a menos que especifique de otro modo. Los grupos heterocíclicos más preferidos incluyen
15 pirolidinilo, piperidinilo, hexametilenoimino, morfolino, benzotiofeno, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, y piridinilo. Como corolario, el término "alquilheterocíclico" o "alquilheterociclo", se entiende por indicar que el grupo alquilo está unido al heterociclo y el
20 punto de unión a la estructura molecular o núcleo es el grupo alquilo.

El término "haloalcoxialquilo" como se utiliza en este documento, incluye por ejemplo trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, trifluoroetoxi (OCH_2CF_3) y similares. De
25 manera similar, el término "haloalquil alcohol" implica

222
221

compuestos tales como $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y similares.

El término "Profármacos" describe derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos química o metabólicamente desdobables, y llegan a ser por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas, los compuestos de la invención, los cuáles son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas derivadas de ácido como de base, pero la forma derivada de ácido, frecuentemente presenta desventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido, o liberación retardada en organismos mamíferos (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos, tales como ésteres preparados por reacción del compuesto ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina adecuada. Ésteres alifáticos simples (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butil) o ésteres aromáticos derivados de grupos ácidos pendientes de los compuestos de la invención, son profármacos preferidos. Otros ésteres preferidos incluyen morfolinoetiloxi, dietilglicolamida y dietilaminocarbonilmetoxi. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de alquilo (aciloxi) o ésteres de

((alcoxicarbonil)oxi)alquilo.

Como se usa en este documento, el término "grupo protector", se refiere a un grupo útil para enmascarar sitios reactivos en una molécula para mejorar la reactividad de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio, o sitios deseados con lo que luego el grupo protector puede removerse. Los grupos protectores usualmente se usan para proteger o enmascarar grupos, que incluyen pero no se limitan a, -OH, -NH y -COOH. Grupos protectores adecuados son conocidos por uno de habilidades en la técnica y son descritos en Protecting groups in Organic Syntesis, 3rd edición, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley & Sons, New York, 1999.

Como se emplea en este documento, el término "solvente", es una forma del compuesto de la invención en donde un cristal o cristales, de un compuesto de la invención, se han formado de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de fórmula I y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente. Los solventes de solvatación típicos incluyen por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

En estos casos en donde un compuesto de la invención posee grupos funcionales acídicos o básicos, varias sales se pueden formar, las cuales son más solubles en agua y/o más fisiológicamente adecuadas que el compuesto precursor. Las sales farmacéuticamente representativas

incluyen, pero no se limitan a, las sales álcalis y alcalino
térreas tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio,
aluminio y similares. Las sales son convenientemente
preparadas a partir del ácido libre, tratando el ácido en
5 solución con una base o por exposición del ácido a una resina
de intercambio iónico.

Incluida dentro de la definición de sales
farmacéuticamente aceptables, están las sales de adición de
ácido o base, orgánicas e inorgánicas, relativamente no
10 tóxicas, de compuestos de la presente invención. Las sales de
adición de base incluyen por ejemplo, cationes de amonio,
amonio cuaternario y amina, derivados de bases nitrogenadas
de basicidad suficiente para formar sales con los compuestos
de esta invención (véase por ejemplo, S. M. Berge, et al.,
15 "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Sin
embargo, el(los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la
invención, se pueden hacer reaccionar con los ácidos
orgánicos o inorgánicos adecuados, para formar sales tales
como acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato,
20 bisulfato, bitartrato, borato, bromhidrato, camsilato,
carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato,
estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato,
glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, clorhidrato,
hidroxinaftoato, yodhidrato, isotionato, lactato,
25 lactobionato, laureato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro

23A
25

de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, 5 trifluoroacetato, trifluorometan sulfonato, y valerato. Las sales preferidas para propósitos de la invención incluyen, sal de clorhidrato, sal de bromhidrato, sal de bisulfato, sal de ácido metansulfónico, sal de ácido *p*-toluensulfónico, sal de bitartrato, acetato y citrato.

10 Un compuesto de la invención como se ilustra por la fórmula I, puede originarse como cualquiera de sus isómeros posicionales, isómeros estereoquímicos o regio-isómeros, de los cuales todos son objetos de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros 15 quirales, y de este modo, pueden existir en formas ópticamente activas. Del mismo modo, cuando los compuestos contienen un grupo alquileo o alquenileno, existe la posibilidad de formas *cis* y *trans* isoméricas de los compuestos. Los isómeros *R* y *S* y mezclas de los mismos, que 20 incluyen mezclas racémicas, así como también mezclas de enantiómeros o isómeros *cis* y *trans*, están contemplados por esta invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos los isómeros, así como también las 25 mezclas de los mismos, están propuestos para estar incluidos

en la invención. Si se desea un isómero particular, se puede preparar por métodos bien conocidos en la técnica, usando reacciones estero-específicas con materiales iniciadores que contienen centros asimétricos y están ya resueltos. Se pueden
5 preparar estereoisómeros alternativamente deseados, por métodos que conducen a las mezclas de los estereoisómeros y subsecuente resolución por métodos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede hacer reaccionar con un enantiómero único de algún otro compuesto, es decir, un
10 agente de resolución quiral. Este cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diastereómeros, debido a que tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades, y pueden ser separados por medios convencionales, tales como cristalización.

15

Modalidades Preferidas de la Invención

Se prefieren n, m, p, t y q

Preferiblemente n es 0, ó 1. Más preferiblemente,
n es 0.

20 Preferiblemente m es 0, ó 1.

Preferiblemente p es 1, ó 2.

Preferiblemente t es 0, 1 ó 2. Más preferiblemente
t es 1 ó 2

Preferiblemente, q es 0, 1 ó 2. Más
25 preferiblemente q es 1 ó 2. Mayormente preferible, q es 1.

277
626**R¹ preferido**

Grupos R¹ preferidos se seleccionan del grupo que consiste de ariloxi, haloalquilo, -OC₁-C₆, alquilocicloalquilo -OC₁-C₆, alquilocicloalquilo -C₁-C₆, alquilocicloalquilo -C₁-C₆NR⁷R⁸, alquilocicloalquilo -OC₁-C₆NR⁷R⁸, alcoxi C₁-C₆, alquilarilo -OC₁-C₆, y alquiheterocíclico -OC₁-C₆. Más preferido es un grupo R¹ seleccionado de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilarilo -OC₁-C₆, y alquilocicloalquilo -OC₀-C₆NR⁷R⁸. Más preferido es un grupo R¹ representado por alcoxi C₁-C₆ o alquilocicloalquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₈.

R² preferido

Grupos R² preferidos se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxil, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, halo, alquilhaluro C₁-C₆, alquilo -OC₁-C₆, haloalquilo -OC₁-C₆, alquilocicloalquilo -OC₁-C₅, alquilo C₀-C₆NR⁷R⁸, alquilarilo -OC₁-C₆, y alquiheterocíclico -OC₁-C₆. Más preferido es un grupo R² seleccionado de hidroxil, alquilo C₁-C₆, halo, alquilhaluro C₁-C₆ y alcoxialquilo C₁-C₆. Más preferido es un grupo R² representado por hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

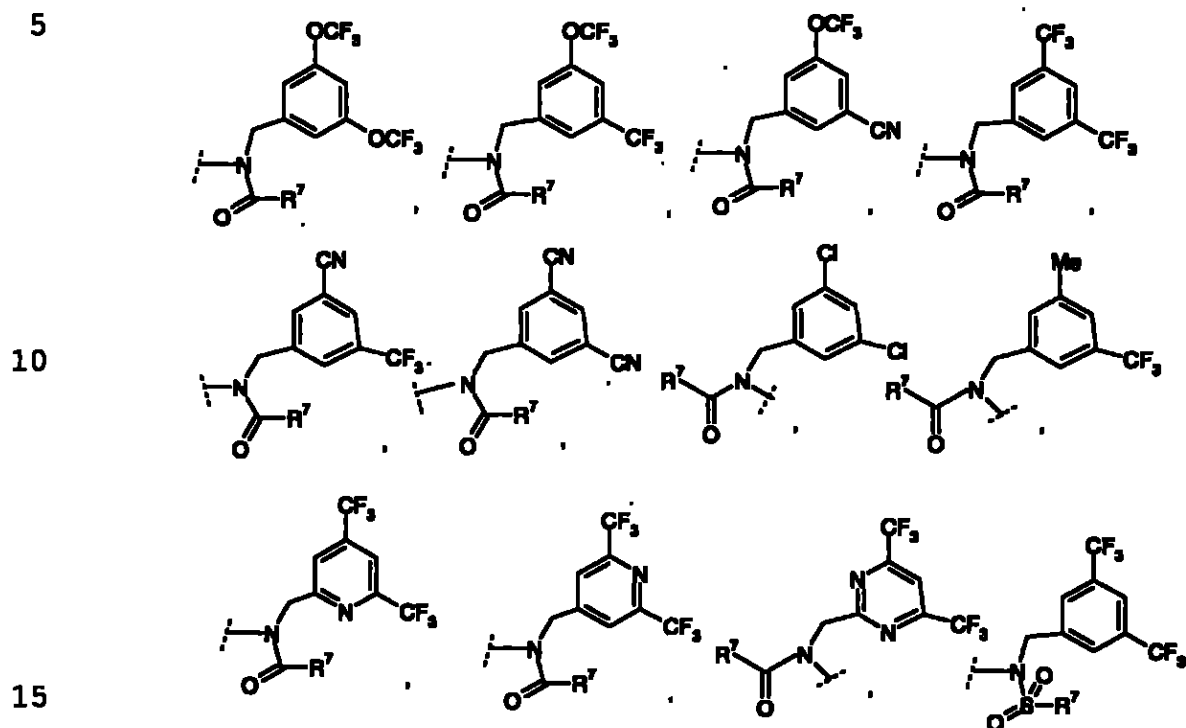
R³ preferido

R³ es hidrógeno.

227/8

R^4 preferido

R^4 preferido es el grupo $-NR^9R^{10}$. El grupo $-NR^9R^{10}$ es preferiblemente representado por un grupo seleccionado del grupo que consiste de



R^5 preferido

R^5 se selecciona preferiblemente de un grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , halo, heterocíclico, arilo, haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alqueno $-OC_2-C_6$, haloalquilo $-OC_1-C_6$, $-CH_2NR^7R^8$, $-NH_2$, $-CN$, $-COOH$, bencilo, y NO_2 ;

R^6 preferido

R^6 es en cada caso, seleccionado independientemente

de manera preferible de un grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆, alquilheterocíclico C₁-C₆, y ariloxi.

5 R⁷ preferido

R⁷ preferido es un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilarilo C₁-C₆, alquilcicloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterocíclico, y alquilheterocíclico C₁-C₆, alquilo OC₁-C₆,
10 alquenilo OC₂-C₆, alquilarilo OC₁-C₆, ariloO, alquilcicloalquilo C₁-C₆, heterocíclicoO y alquilheterocíclico OC₁-C₆, en donde cada grupo arilo o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halo, y haloalquilo
15 C₁-C₆. Más preferiblemente, R⁷ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilarilo C₁-C₆, y fenilo.

R⁸ preferido

20 R⁸ preferido es un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilarilo C₁-C₆, fenilo, heterocíclico y alquilheterocíclico C₁-C₆, en donde cada grupo arilo o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de alquilo
25 C₁-C₆, halo, y haloalquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, R⁸ es

seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilarilo C₁-C₆, y fenilo.

R⁹ preferido

5 R⁹ preferido es el grupo COR⁷ en donde R⁷ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilarilo C₁-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterocíclico y alquilheterocíclico C₁-C₆, alquilo OC₁-C₆, alquenilo OC₂-C₆,
10 alquilarilo OC₁-C₆, ariloO, alquilocicloalquilo C₁-C₆, heterocíclicoO y alquilheterocíclico OC₁-C₆ en donde cada grupo arilo o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, y haloalquilo C₁-C₆.

15

R¹⁰ preferido

R¹⁰ es preferiblemente el grupo arilo, alquilarilo, heterocíclico ó alquilheterocíclico. Más preferido es un arilo o alquilarilo opcionalmente sustituido.

20

R¹¹ y R¹² preferidos

R¹¹ y R¹² preferidos son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilarilo C₁-C₆, y alquilheterocíclico
25 C₁-C₆, en donde cada grupo arilo es opcionalmente sustituido

231
230

con 1-3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halo, y haloalquilo C₁-C₆.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5 éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

 éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

 éster etílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

15 éster etílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

 éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

20 éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

 éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-bromo-2,3,4,5-

25 trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-bromo-2,3,4,5-

tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

5 éster etílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-
10 benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-fluoro-7-trifluorometil-
15 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-7-trifluorometil-
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

20 éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-4,4-dimetil-7-trifluorometil-
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-trifluorometil-3,4,5,6-
25 tetrahidro-2H-benzo[b]azocina-1-carboxílico,

2/3
132

éster isopropílico del ácido 6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-9-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b]azocina-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-9-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b]azocina-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico, o una sal, solvato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptables, o mezcla de los mismos.

Los isómeros geométricos asociados con los átomos de carbono asimétricos de .compuestos de fórmula I están también dentro del alcance de la presente invención como útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la modulación de la CETP.

Síntesis de Compuestos de la Invención

Intermediarios y compuestos de la presente

invención pueden ser sintetizados como se ilustra en los siguientes esquemas de reacción. Intermediarios de antranilato de la Fórmula I, pueden ser preparados químicamente, por ejemplo, mediante el seguimiento de las

5 rutas sintéticas establecidas en los esquemas de reacción abajo. Sin embargo, la siguiente discusión no está propuesta para ser limitante al alcance de la presente invención. Los reactivos y materiales iniciadores están disponibles comercialmente o por derivación de otros materiales

10 iniciadores disponibles para uno de habilidad ordinaria en la técnica. Otros reactivos necesarios así como materiales iniciadores, pueden ser elaborados mediante procedimientos que son seleccionados de técnicas estándares de química orgánica y heterocíclica, técnicas análogas a la síntesis de

15 intermediarios conocidos, estructuralmente similares y en los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos abajo, que incluyen cualquier procedimiento nuevo. Éste incluye, pero no está limitado, a la esterificación de ácido carboxílico, hidrólisis de un nitrilo a un ácido carboxílico

20 y esterificación subsecuente. Adicionalmente, uno de habilidad ordinaria en la técnica, apreciará que muchos de los reactivos o materiales iniciadores necesarios, pueden ser fácilmente obtenidos a partir de proveedores comerciales. Los R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, etc., utilizados en ésta sección

25 con propósitos ilustrativos de varios métodos para sintetizar

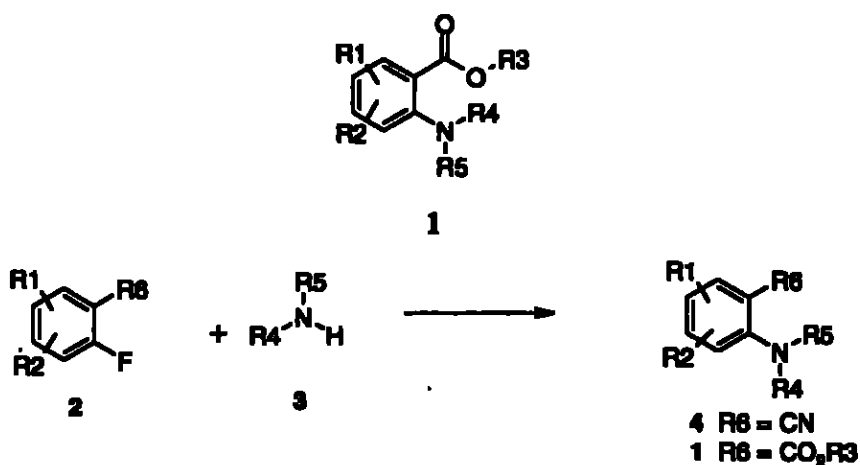
compuestos de la invención, no necesariamente son sinónimos en alcance o significación con grupos similares utilizados en la estructura genérica para compuestos de fórmula I. No obstante, grupos en posiciones similares para compuestos
5 finales (compuestos de la invención) de los esquemas de reacción, son co-extensivos en alcance y significación, comparados con grupos que ocupan posiciones semejantes, como se define para la estructura genérica de compuestos de fórmula I.

10 Compuestos intermediarios de formula 1 ó 4 útiles para la preparación de los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema de Reacción 1.

Esquema de Reacción 1

15

20

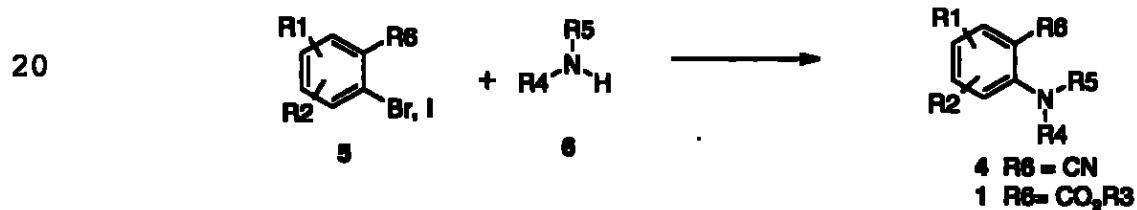


De conformidad con el Esquema de Reacción 1, la sustitución aromática nucleofílica tiene lugar a través de
25 métodos conocidos en la técnica, (Wells, K. M. et al.,

Tetrahedron Letters, 1996, 37(36), 6439-6442). La amina apropiadamente sustituida es disuelta en un solvente adecuado, tal como DMF o DMSO, con una base, tal como cesio y carbonato, y el benzoato o benzonitrilo apropiadamente sustituido ($R_6 = \text{CN}$ ó CO_2R_3). La reacción procede a 0°C a temperaturas elevadas en cualquier lugar desde 10 minutos hasta varios días dependiendo de la estabilidad de los materiales iniciadores. El producto de la estructura 4 ($R_6 = \text{CN}$) ó 1 ($R_6 = \text{CO}_2\text{R}_3$) puede ser entonces aislado mediante un levantamiento acuoso estándar, seguido de métodos cromatográficos de fase normal o técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la técnica.

Compuestos intermediarios de formula 1 a 4 útiles para la preparación de compuestos de la invención pueden igualmente ser preparados como se muestra en el Esquema de Reacción 2.

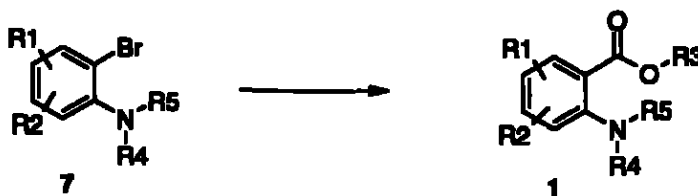
Esquema de Reacción 2



En el Esquema de Reacción 2, el acoplamiento de N-arilo ocurre a través de métodos conocidos en la técnica, (Hartwig, J. F. y colaboradores. Angew. Chem., Int. Ed.

- Engl. 1998, 37, 2046-2067). La amina apropiadamente sustituida es disuelta en un solvente adecuado, tal como DMF, con una base tal como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, benzoato o benzonitrilo halogenados apropiadamente
- 5 sustituidos ($R_6 = \text{CN}$ ó CO_2R_3), y un complejo catalizador adecuado, tal como acetato de paladio y difenilfosfino ferroceno. La reacción procede a 0°C a temperaturas elevadas en cualquier lugar desde 10 minutos hasta varios días dependiendo de la estabilidad de los materiales iniciadores.
- 10 El producto de la estructura 4 ($R_6 = \text{CN}$), ó 1 ($R_6 = \text{CO}_2\text{R}_3$), entonces puede ser aislado a través de un levantamiento acuoso estándar, seguido de métodos cromatográficos de fase normal o técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la técnica.
- 15 Los compuestos intermediarios de fórmula 1 ó 4 útiles para la preparación de compuestos de la invención, también se pueden preparar como se muestra el Esquema de Reacción 3.

20

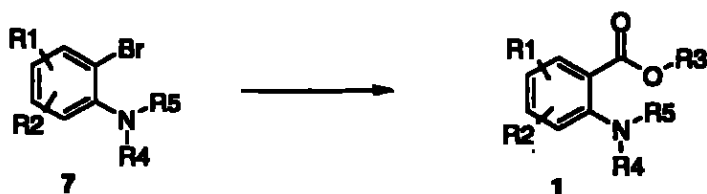
Esquema de Reacción 3

25

En el Esquema de Reacción 3, la carbonilización ocurre a través de métodos conocidos en la técnica (Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntesis*; Academic Press: New York, 1985, p. 348-358). El bromuro de arilo apropiadamente
5 sustituido es disuelto en un solvente adecuado, tal como DMF, con una base, tal como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio y un complejo catalizador adecuado, tal como acetato de paladio o difenilfosnino ferroceno, alcohol apropiado (R3-OH) y saturado con monóxido de carbono. La reacción procede a 0°C
10 a temperaturas elevadas en cualquier parte desde 10 minutos hasta varios días, dependiendo de la estabilidad de los materiales iniciadores. El producto de la estructura 1 puede entonces aislarse mediante un levantamiento acuoso estándar, opcionalmente seguido de métodos cromatográficos de fase
15 normal o técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la técnica.

Los compuestos intermediarios de formula 1 ó 4 útiles para la preparación de compuestos de la invención, pueden también ser preparados como se muestra en el Esquema
20 de Reacción 4.

Esquema de Reacción 4

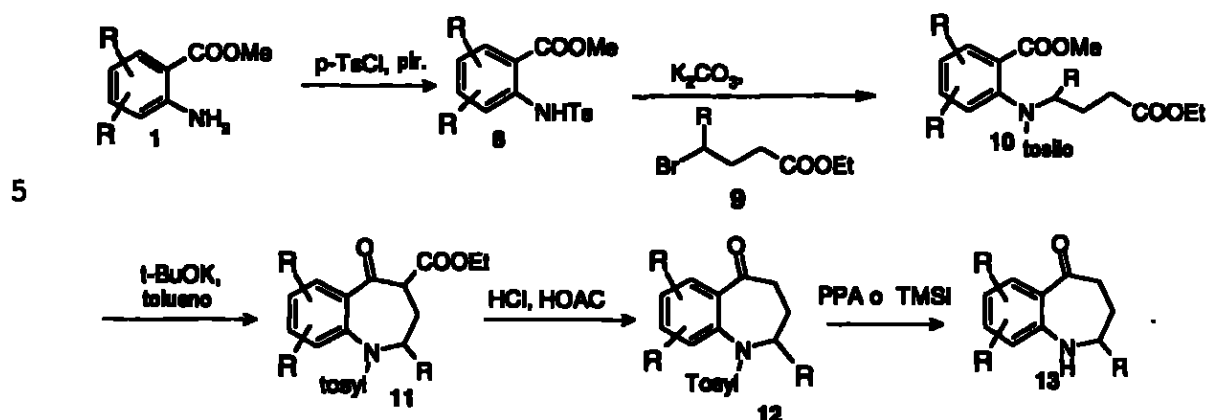


5

En el Esquema de Reacción 4, la carboxilación aromática ocurre a través de métodos conocidos en la técnica, (Boger, D. L. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 59(17), 4943-4949, Volpin et al., *Organomet. Reactions*, 1975, 5, 313-386). El bromuro de arilo apropiadamente sustituido es disuelto en un solvente adecuado, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, con un litio alquílico, tal como litio n-butílico o litio ter-butílico o conversiones de magnesio. El anión resultante se apaga con una fuente adecuada de dióxido de carbono, tal como hielo seco o dimetil carbonato. La reacción procede a -78°C a temperatura ambiente en cualquier parte, desde 10 minutos hasta varias horas, dependiendo de la estabilidad de los materiales iniciadores. El producto de la estructura 1 puede entonces aislarse mediante levantamiento acuoso estándar, seguido de métodos cromatográficos de fase normal o técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la técnica.

El Esquema de Reacción 5 Sintético, muestra la preparación de los intermediarios de benzazepina para compuestos de la invención ilustrados por la Fórmula 1.

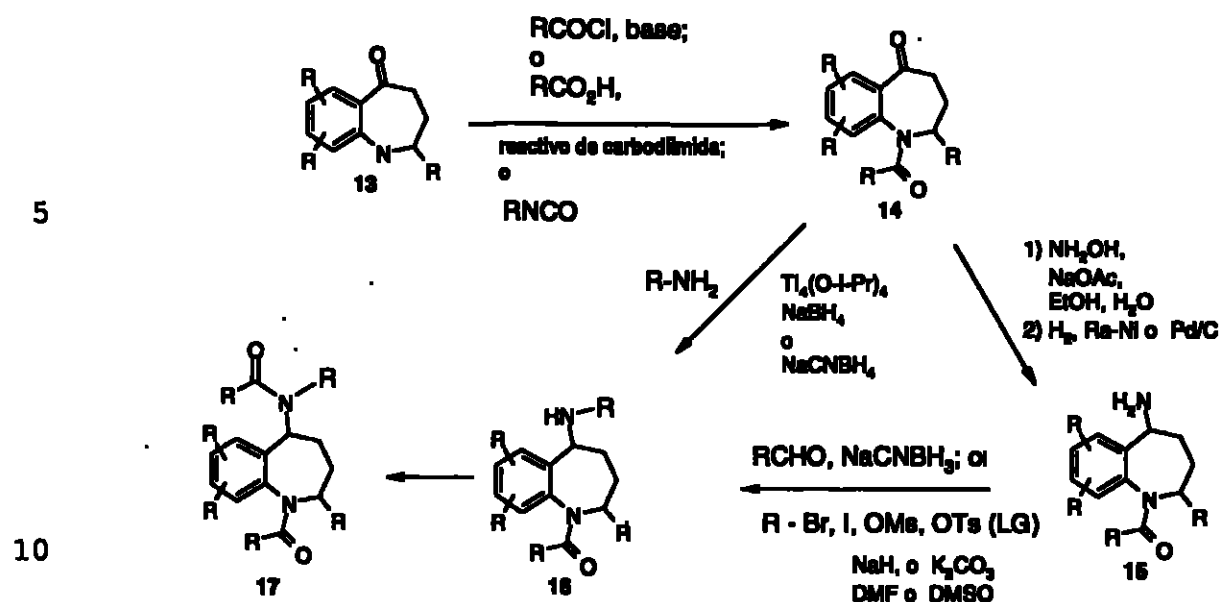
Esquema de Reacción 5



Por ejemplo, ésteres antranílicos 1 que son también disponibles comercialmente o preparados como se establece en la literatura o en los Esquema de Reacción 1-4, pueden ser N-sulfonilados para proporcionar 8 que, en cambio, puede ser alquilado con ésteres de ácido 3-bromopropanoico 9, apropiadamente sustituidos o insustituidos, dando así 10. La Ciclización/condensación Dieckmann de 10 proporciona N-tosil benzazepina 11, que es sometida a hidrólisis de ácido y descarboxilación para dar derivados 12 de benzodiazepin-5-ona. La remoción del grupo tosilo con cualquier ácido [por ejemplo, PPA (ácido polifosfórico)] o TMSI (yodotrimetilsilano), proporciona el intermediario 13 benzodiazepin-5-ona.

Las benzazepin-5-onas de estructura general 13 son convertidas en compuestos de fórmula I utilizando las etapas resumidas en el Esquema de Reacción 6.

Esquema de Reacción 6



La N-acilación de 13 para proporcionar carbamatos de estructura 14 es realizada mediante un tratamiento con un cloroformiato de alquilo o arilo apropiadamente sustituido, en la presencia de una base orgánica, tal como piridina. Alternativamente, el tratamiento con un cloruro ácido o un éster activado apropiado, tal como aquellos generados *in situ* de la reacción de un arilo o alquilo de ácido carboxílico apropiadamente sustituido. La generación derivados de urea de 13, es realizada por tratamiento con un cloruro de carbamoilo en la presencia de base tal como piridina y DMAP (dimetilaminopiridina) o una base alternativa, tal como NaH en DMF. Alternativamente, el tratamiento con fósgeno, o reactivo de carbodiimida (CDI) tal como ciclohexilcarbodiimida o análogo del mismo, seguido de la

adición de una amina apropiadamente di-sustituida, dará ureas de la estructura 14. La formación de derivados de sulfonamida de 13, puede ser realizada por reacción con cloruros de sulfonilo apropiadamente sustituidos en la presencia de base.

5 La conversión de cetona 14 a 17 puede ser efectuada ya sea a través de aminación reductiva directa con un amina de alquilo, o arilo apropiadamente sustituida para dar directamente 16, o alternativamente a través de la formación del derivado de amina 15, por reducción de una oxima

10 intermediaria, seguida de alquilación con un haluro, mesilato o tosilato, bencilicos apropiadamente sustituidos, o alquilación reductiva con el aldehído, o cetona apropiados, en la presencia de un reactivo de reducción tal como NaCNBH_3 . 16 es convertido en 17 (un compuesto de la invención) por

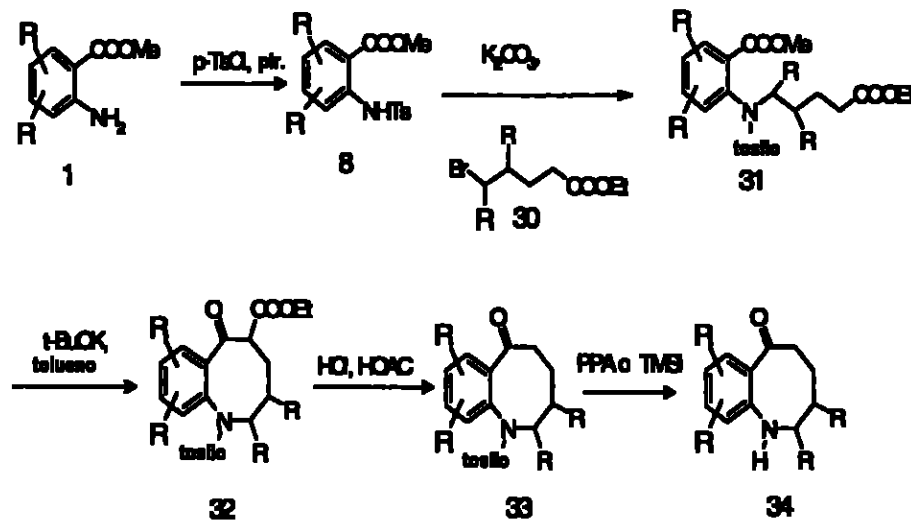
15 acilación con un anhídrido simétrico o haluros ácidos, apropiadamente sustituidos, para proporcionar amidas, o cloroformatos para proporcionar carbamatos, o isocianatos, cloruros de carbomoilo, etc, para formar ureas, o cloruros de sulfonilo, apropiadamente sustituidos, para proporcionar

20 sulfonamidas.

El Esquema de Reacción 7 muestra, por ejemplo, la síntesis de intermediarios utilizados para la preparación de 1-benzazacinas de la Fórmula I.

24.3
FV

Esquema de Reacción 7



10

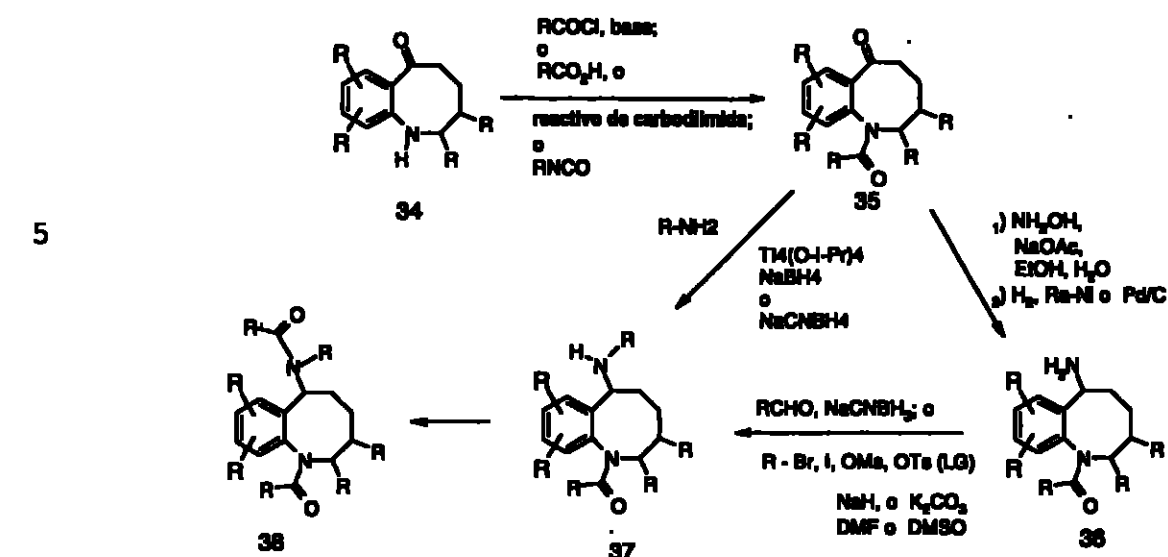
Por ejemplo, la tosilación de 1 para dar 8, seguida por alquilación con 30 proporciona 31. La ciclización Deickmann (Leonard, et. al.: *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1066) de 31 proporciona 1-benzazacin-6-ona 32, la cuál es además elaborada a 34 después de descarboxilación y remoción de tosilato.

20

25

Compuestos de 1-Benzazacin-6-ona de estructura general 34 son convertidos en compuestos de fórmula I (38) utilizando los pasos resumidos en el Esquema de Reacción 8.

Esquema de Reacción 8



La N-acilación de 34 para dar carbamatos de estructura 35 es realizada por tratamiento con un cloroformiato de alquilo, o arilo, apropiadamente sustituido, en la presencia de una base orgánica tal como piridina.

15 Alternativamente, el tratamiento con cloruro ácido o un éster activado apropiado, tal como aquellos generados *in situ* de la reacción de un arilo o alquilo de ácido carboxílico apropiadamente sustituido. La generación derivados de urea de 34 es realizada por tratamiento con cloruro de carbamoilo en la presencia de base, tal como piridina y DMAP o una base

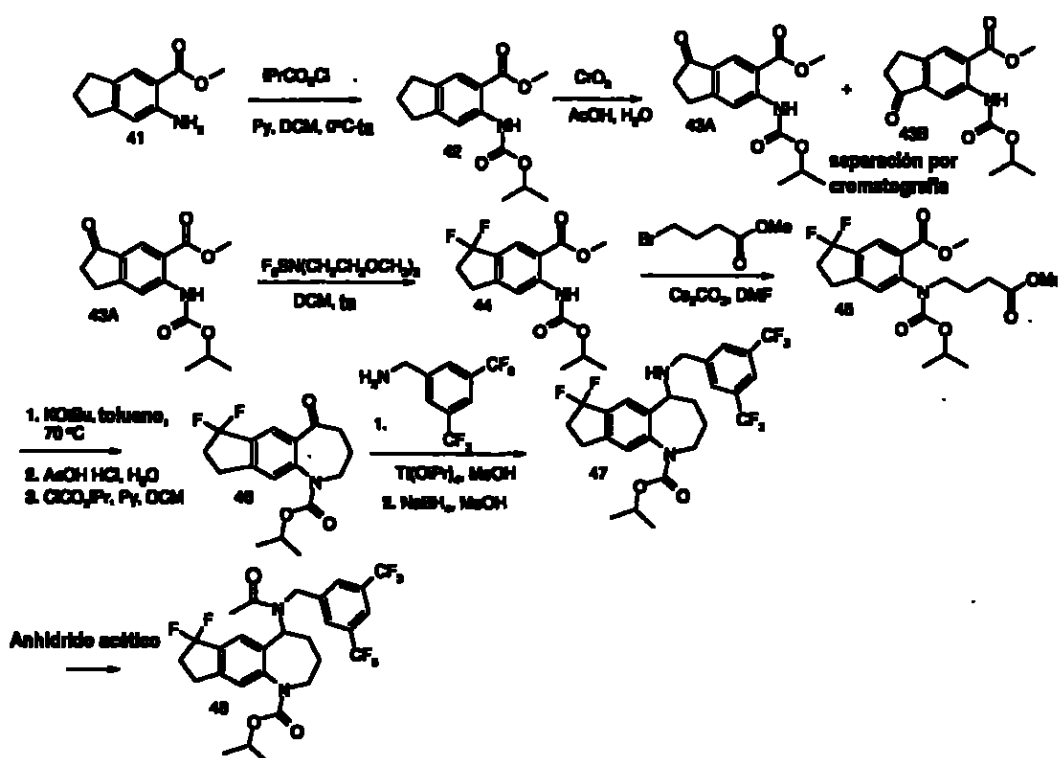
20 alternativa tal como NaH en DMF. Alternativamente, el tratamiento con fósgeno, o CDI, o un análogo de los mismos, seguido por la adición de una amina apropiadamente disustituida, proporcionará ureas de la estructura 35. La

25 formación de derivados de sulfonamida de 34 puede realizarse

por reacción con cloruros de sulfonilo apropiadamente
sustituídos en la presencia de base. La conversión de cetona
35 a 38 puede ser efectuada ya sea a través de aminación
reductiva directa con un amina de alquilo, o arilo,
5 apropiadamente sustituida para dar directamente 37, o
alternativamente a través de la formación del derivado de
amina 36, por reducción de una oxima intermediaria, seguida
de alquilación con un haluro, mesilato o tosilato, bencilicos
apropiadamente sustituidos, o alquilación reductiva con el
10 aldehído, o cetona apropiados, en la presencia de un reactivo
de reducción, tal como NaCNBH_3 . 37 es convertido en 38 (un
compuesto de la invención) por acilación con un anhídrido
simétrico o haluros ácidos apropiadamente sustituidos, para
dar amidas, o cloroformatos para dar carbamatos, o
15 isocianatos, cloruros de carbomoilo, etc., para formar ureas,
o cloruros de sulfonilo, apropiadamente sustituidos, para dar
sulfonamidas

Compuestos de fórmula I donde dos grupos de R^5 se
combinan para formar un ciclopentano u otro anillo
20 cicloalquilo, pueden ser preparados de conformidad con el
siguiente Esquema de Reacción 9, o variaciones conocidas de
los mismos.

5

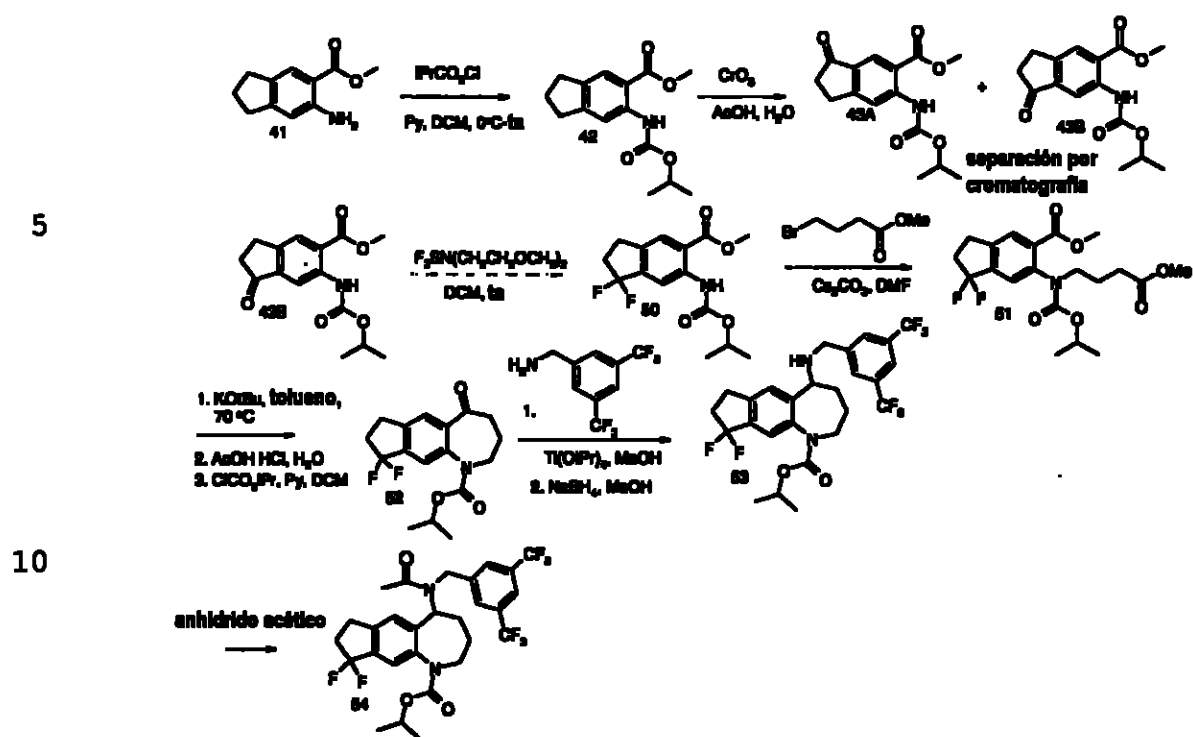


De acuerdo con el Esquema de Reacción 9, metiléster
15 del ácido 6-aminoindan-5-carboxílico (42) es N-protégido por
reacción con isopropilcloroformiato para dar el compuesto 42.
El compuesto 42 es oxidado en los átomos de carbono
bencílicos para dar las mezclas de indanona 43 y 43B. Las
mezclas pueden separarse por cromatografía u otras técnicas
20 conocidas por uno de habilidades en la técnica. El compuesto
43A se hace reaccionar con Deoxo-Fluor® (marca registrada de
la compañía Aldrich Chemical), disponible de Aldrich Chemical
Company, Milwaukee Wisconsin, USA, 2004-2005 catálogo de
químicos finos, número 49, 411-9. La reacción de fluoración
25 es efectuada en la presencia de un solvente adecuado tal como

diclorometano, para dar el compuesto di-fluorado 44. El compuesto 44 es N-alquilado con ester metílico de α -bromobutilo en la presencia de una base media, tal como carbonato de cesio para dar el diéster 45. El diéster es
5 ciclizado por descarboxilación en la presencia de una base prótica fuerte como por ejemplo, t-butóxido de potasio. La reacción es levantada utilizando condiciones de extracción acuosa, seguidas por asilamiento de la ceto azepina como la sal, preferentemente sal de clorhidrato. La cetoazepina
10 intermediaria es protegida como el isopropilcarbamato 46 por reacción con isopropilcloroformiato en la presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina en un solvente adecuado tal como diclorometano. El carbamato 46 es entonces aminado reductivamente con el sustituyente deseado, tal como
15 bencilamina, opcionalmente sustituida (por ejemplo, 3,5-bistrifluorometil bencilamina mostrada), u otro sustituyente deseado. La amina 47 puede ser acilada, o sulfonilada como se mostró, por ejemplo, por el tratamiento de una reactivo apropiado tal como anhídrido acético para proporcionar 48.

20 El Esquema de Reacción 10 muestra la conversión de otro isómero indeno en un compuesto de fórmula I (por ejemplo, compuestos 54).

Esquema de Reacción 10

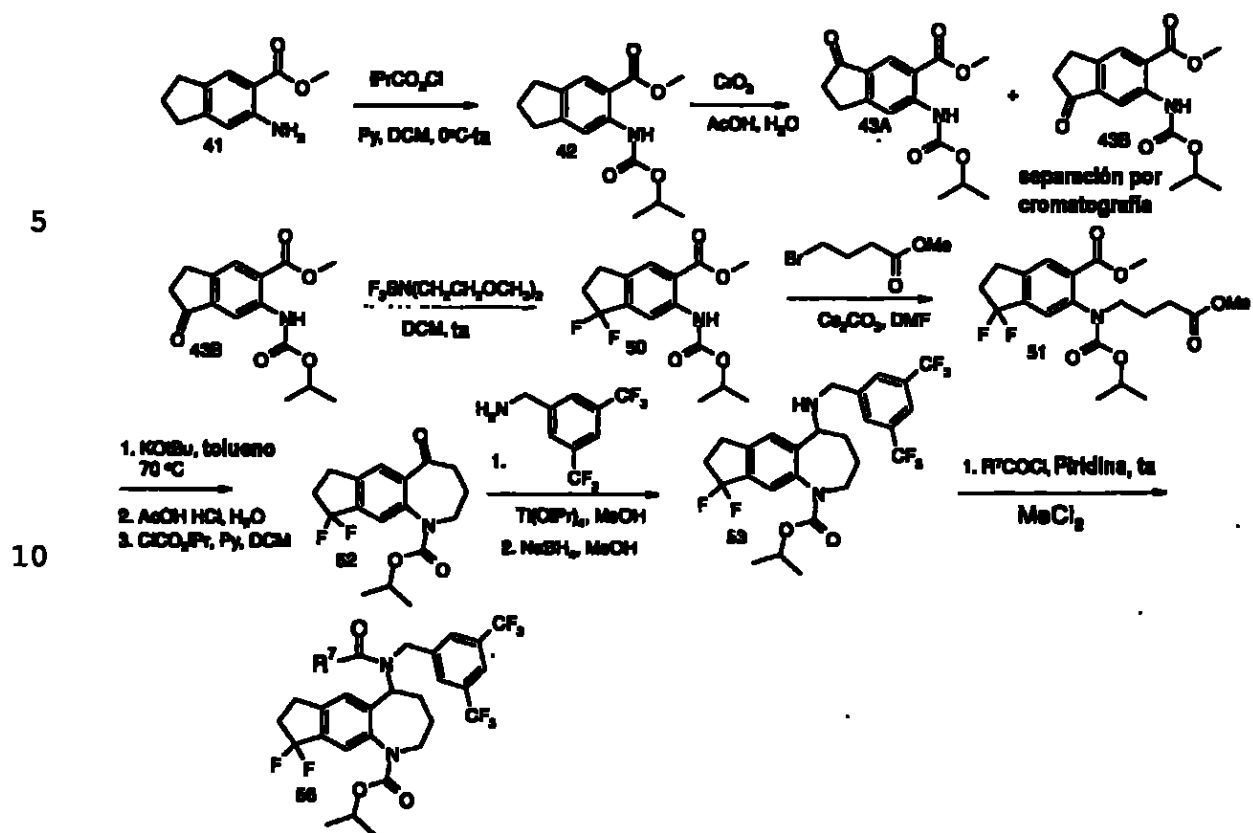


De acuerdo con el Esquema de Reacción 10, el otro
15 isómero di-fluoro 43B puede convertirse en un compuesto de
fórmula I utilizando procedimientos análogos a aquellos
descritos para el Esquema de Reacción 9.

Análogos de N-acilo del compuesto de fórmula 55 y
49, pueden prepararse como se muestra en el Esquema de
20 Reacción 11 para preparar un análogo del compuesto 55.

249
248

Esquema de Reacción 11



ENSAYO

Los siguientes protocolos de ensayo y resultado(s) del mismo, que demuestran la utilidad y eficacia de los compuestos y/o métodos de la presente invención se dan para propósitos de ilustración y no significan limitación en ningún sentido.

ENSAYO IN VITRO DE INHIBIDOR DE CETP: ENSAYO SPA

Un ensayo de proximidad por escintilación (SPA) in vitro, ha sido usado para probar la habilidad de compuestos

de la presente invención para inhibir la transferencia de ésteres de colesterol radioetiquetados entre HDL y LDL. Este ensayo monitorea la inhibición de la transferencia de ésteres [³H]colesterol de HDL (Amersham) a LDL biotinilados (Amersham) por una fuente de CETP. La CETP producida por células AV-12 que han sido creadas para expresar CETP humana, ha sido utilizada para mediar la transferencia. Después de una incubación de 30 minutos a 37°C en la que el colesterol radioetiquetado es transferido a un amortiguador basado en HEPES-NaCl, la reacción es detenida y el LDL biotinilado está unido a perlas de SPA recubiertas de estreptavidina/escintilante (Amersham). Luego la señal radioactiva es medida mediante un TopCounter de escintilación de 96 cavidades de Packard con la opción de ventanas totalmente abiertas. Compuestos de la presente invención pueden añadirse a la mezcla de reacción en un solvente adecuado para evaluar su habilidad para inhibir la transferencia de ésteres de colesterol radioetiquetados por la CETP, representada por un decremento en la señal radioactiva. La actividad transferida en las mezclas de reacción con solventes de control es nominada a 100% de transferencia. La concentración del compuesto a la que la actividad queda en medio entre 100% y la actividad registrada más baja, se indica como el valor IC50. Un algoritmo de ajuste de curva logístico superior fijo de tres parámetros,

2/57
95

es usado para generar el valor de IC50.

Ejemplos de valores de IC50 determinados por éstos métodos se resumen en la Tabla 1.

5

Tabla 1.

Inhibición de la actividad de CETP (ensayo SPA)

10

15

Compuesto de Ej. No.	IC50 nM
1	293
117	65
111	68
119	42
129	54
182	191

20

Alternativamente, fuentes adicionales de CETP pueden usarse en este ensayo, para mediar la transferencia del éster de colesterol radioetiquetado. La CETP endógena de plasma humano, CETP de ratones elaborada para expresar CETP humana, CETP de hámsteres y CETP de especies adicionales de mamíferos, pueden utilizarse como una fuente de CETP en éste ensayo.

25

Alternativamente, otras fuentes pueden utilizarse como el amortiguador. Además del amortiguador basado en NaCl

que se ha usado en este ensayo, plasma humano, plasma de
ratón o un amortiguador Tris que puede ser alto en albúmina,
puede usarse como el amortiguador en el que puede ocurrir la
transferencia de ésteres de colesterol radioetiquetados, de
5 HDL a LDL.

Alternativamente, otras fuentes de radioactividad
y/o aceptores pueden utilizarse para rastrear la actividad de
CETP en este ensayo.

Alternativamente, LDL radioetiquetado puede usarse
10 en este ensayo. Uno de habilidades en la técnica, es capaz de
practicar las diversas metodologías de ensayo descritas en
este documento con mínima experimentación.

ENSAYO DE ACTIVIDAD DE CETP *IN VIVO*

15 Una cepa de ratones transgénicos que expresa tanto
CETP como apolipoproteína A-1 humana (Taconic, Germantown,
NY), es usada para probar los compuestos de la presente
invención. Los compuestos de prueba son administrados una vez
oralmente o IV en vehículos a base de aceite o acuosos
20 seleccionados. En varias ocasiones después de la dosificación
que varían de 4 h a 24 h, se obtiene sangre. Se deja a la
sangre coagular y se obtiene suero por centrifugación. La
actividad de la CETP está determinada por un método similar
al descrito para el ensayo *in vitro* de la actividad de la
25 CETP, excepto que el plasma de animales tratados es usado

como la fuente de CETP en el ensayo.

La eficacia de compuestos de la invención *in vivo*, puede también determinarse utilizando Hámsteres Syrian Golden, que expresan CETP endógena. Los compuestos son
5 administrados oralmente en vehículos a base de aceite o acuosos seleccionados, durante más de una semana. En varias ocasiones después de la dosificación, que varían de 4h a 24h, se obtiene sangre. Se deja a la sangre coagular y se obtiene suero por centrifugación. La actividad de la CETP está
10 determinada a través de un método similar al que se ha descrito para el ensayo *in vitro* de la actividad de la CETP, excepto por que, como fuente de la CETP, en el presente ensayo, se ha empleado suero de animales tratados.

Alternativamente, una cepa de ratones transgénicos
15 que expresan CETP (Taconic, Germantown, NY) es usada para probar los compuestos de la presente invención. Los compuestos de prueba son administrados una vez oralmente o IV en vehículos a base de aceite o acuosos seleccionados. En varias ocasiones después de la dosificación que varían de 4 h
20 a 24 h, se obtiene sangre. Se deja a la sangre coagular y se obtiene suero por centrifugación. La actividad de la CETP está determinada por un método similar al descrito para el ensayo *in vitro* de la actividad de la CETP, excepto que el suero de animales tratados es usado como la fuente de CETP en
25 el ensayo.

294

ENSAYO *IN VIVO* DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS

La actividad *in vivo* de los compuestos de esta invención puede determinarse por el nivel de elevación de colesterol HDL relativo al control por una cantidad dada de compuesto en especies animales que contienen CETP. Se ha usado una cepa de ratones transgénicos que expresan, igualmente, CETP humano y apolipoproteína humana A-1 (Taconic, Germantown, NY), para probar los compuestos de la invención presente. Los compuestos de prueba son administrados una vez oralmente en vehículos a base de aceite o acuosos seleccionados. En varias ocasiones después de la dosificación, que varían de 4h a 24 h, se obtiene sangre. Se deja a la sangre coagular y se obtiene suero por centrifugación. Los niveles de colesterol HDL en el suero son determinados por HDL-C más reactivos (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN), con un analizador de química clínica (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Lípidos de suero adicionales pueden analizarse por métodos enzimáticos. Lípidos en fracciones de VLDL, LDL y HDL, son analizados por métodos enzimáticos después de la precipitación o cromatografía por exclusión de tamaño. Un ejemplo de la elevación de los niveles de colesterol HDL a 8 hr está resumido en la tabla 2.

285
75A

Tabla 2.

Elevación de niveles de colesterol HDL a 8hr mediante el
ejemplo 98 de la invención

5

Compuesto de Ejemplo No.	Dosis oral (mg/kg)	% de incremento de colesterol HDL
119	30	123

La eficacia de compuestos de la invención *in vivo*,
puede determinarse también utilizando Hámsteres Syrian
10 Golden. Los compuestos pueden ser probados en hámsteres
hechos hiper-colesterolémicos alimentados mediante una dieta
de colesterol alto y grasas altas, por lo menos dos semanas,
o en hámsteres no hiper-colesterolémicos, alimentados con
alimento normal por 2 semanas. Los compuestos de prueba
15 pueden ser administrados oralmente en vehículos a base de
aceite o acuosos seleccionados, por hasta 1 semana. Se puede
obtener suero y los lípidos pueden analizarse por métodos
enzimáticos. Lípidos en la fracciones VLDL, LDL y HDL son
analizados por métodos enzimáticos después de la
20 cromatografía por exclusión de tamaño o precipitación.

Alternativamente, se ha usado una cepa de ratones
transgénicos que expresan CETP humana (Taconic, Germantown,
NY) para probar la eficacia de los compuestos de esta
invención. Los ratones hCETP pueden hacerse colesterolémicos
25 alimentándolos con una dieta de alimento alta en grasas, tal

2/5/6
25

como TD 88051, como se describe por Nishina et al., (J Lipid Res., 31, 859-869 (1990)) por al menos durante dos semanas antes de comenzar el estudio. Los compuestos de prueba se pueden administrar oralmente en vehículos a base de aceite o
5 acuosos seleccionados por hasta 1 semana. Puede obtenerse suero y los lípidos pueden analizarse por métodos enzimáticos. Lípidos en las fracciones VLDL, LDL, y HDL son analizados por métodos enzimáticos después de cromatografía por exclusión de tamaño o precipitación.

10

Método de tratamiento

Como se emplea en este documento, el término "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto de la presente invención, es decir, fórmula I, misma que se capaz
15 de aliviar los síntomas de varias condiciones patológicas en este documento descritas. La dosis específica de un compuesto administrado de conformidad con ésta invención, estará, desde luego, determinada por las circunstancias particulares que delimitan al caso, que incluyen por ejemplo, el compuesto
20 administrado, la ruta de administración, el estado de vida del paciente, y la condición patológica en tratamiento. Una dosis diaria típica contendrá un nivel de dosis no tóxica desde aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 100 mg/por día de un compuesto de la presente invención. La dosis
25 diaria preferida generalmente será de aproximadamente 1 mg

hasta aproximadamente 250 mg por día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por una diversidad de rutas, que incluyen la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, 5 intramuscular e intranasal. Estos compuestos preferentemente son formulados previamente a la administración, la selección de cual será decidida por el médico a cargo. De este modo, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un 10 compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato, profármaco, enantiómero o profármaco de la misma, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Los ingredientes totales activos en tales 15 formulaciones comprenden desde 0.1% hasta 99.9% por peso de la formulación. Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que el portador, diluyente, excipientes y sal, deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no ser deletéreos al recipiente de los mismos.

20 Formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica, usando ingredientes muy conocidos y rápidamente adquiribles. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden formularse con excipientes comunes, diluyentes o portadores, 25 y formados en tabletas, cápsulas, suspensiones, polvos, y

semejantes. Ejemplos de excipientes, diluyentes y portadores que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: rellenos y extendidos tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silícicos; agentes enlazantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa; alginatos, gelatina y polivinil pirrolidona; agentes humectantes como el glicerol; agentes desintegrantes tales como el carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución como la parafina; aceleradores de resorción tales como compuestos amonio cuaternarios; agentes activos de la superficie tales como alcohol cetílico, monostearato de glicerol, portadores adsorptivos tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio y estearato de magnesio y polietilglicoles.

Los compuestos pueden ser también formulados como elixires o soluciones para administraciones orales convenientes o como soluciones apropiadas para administraciones parenterales, por ejemplo, por vías intramuscular, subcutánea o intravenosa. Adicionalmente, los compuestos pueden ser formulados como formas de dosificación de liberación controlada, o similares. Las formulaciones pueden ser constituidas de forma que liberen el ingrediente activo únicamente, o preferentemente, en una ubicación fisiológicamente particular, posiblemente sobre un periodo de tiempo. Los

279
258

revestimientos, envolturas y matrices protectoras pueden elaborarse, por ejemplo, de sustancias poliméricas o ceras.

Los compuestos de formula I, generalmente, pueden ser administrados en una formulación conveniente, determinada por el médico a cargo. Los siguientes ejemplos de formulación son únicamente ilustrativos y no están propuestos para limitar el alcance de la presente invención.

Formulaciones

En las formulaciones que siguen, "Ingrediente Activo" significa un compuesto de Fórmula I, una sal, solvato, racemato, diastereómero enantiómero o mezcla de diastereómeros, o profármacos de los mismos, o una combinación de un compuesto de fórmula I y otro agente efectivo para el tratamiento o prevención de dislipidemia o aterosclerosis.

Formulación 1: Cápsulas de Gelatina

Cápsulas de Gelatina sólidas son preparadas utilizando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	0.1 - 1000
Almidón, NF	0 - 650
Polvo de almidón fluible	0 - 650
Fluido de silicona de 350 centistokes	0 - 15

2/0
25

La formulación anterior puede ser cambiada de conformidad con las variaciones razonables proporcionadas.

Una formulación de tableta se prepara usando los siguientes ingredientes:

5

Formulación 2: Tabletetas

	Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
	Ingrediente activo	2.5-1000
	Celulosa microcristalina	200-650
10	Dióxido de silicio, humeado	10-650
	Ácido esteárico	5-15

Los componentes son mezclados y comprimidos para formar tabletetas.

15

Alternativamente, cada tableta que contiene 2.5-1000 mg de ingrediente activo, se elabora como sigue:

Formulación 3: Tabletetas

20

	Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
	Ingrediente activo	25-100
	Almidón	45
	Celulosa microcristalina	35
	Polivinilpirrolidona (como 10% de solución en agua)	4

25

2/1/60

Cont.

Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
Carboximetilcelulosa de sodio	4.5
Estearato de magnesio	0.5
Talco	1

5

El ingrediente activo, almidón y celulosa, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y se mezclan completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que se pasan entonces a través de un tamiz U.S. de malla No. 14. Los gránulos así producidos son secados a 50°-60°C y se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 18. El carboximetilalmidón de sodio, esterato de magnesio y talco, se pasan previamente a través de un tamiz U.S. de malla No. 60, y después se agregan a los gránulos, los cuales después de mezclado, son comprimidos en una máquina formadora de tabletas, para proporcionar tabletas.

10

15

Las suspensiones que contienen cada una 0.1-1000 mg de medicamento por 5 ml de dosis, se hacen como sigue:

20

25

Formulación 4: Suspensiones

	Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
	Ingrediente acivo	0.1-1000 mg
	Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
5	Jarabe	1.25 mg
	Solución de ácido benzoico	0.10 mL
	Saborizante	c.v.
	Colorante	c.v.
	Agua purificada para	5 mL

10

El medicamento se pasa a través de un tamiz U.S. de malla 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y jarabe para formar una pasta suave. La solución de ácido benzoico, saborizante y colorante, se diluye con algo del

15 agua y se agrega con agitación. Se agrega entonces suficiente agua para producir el volumen requerido.

Se prepara una solución en aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

20 Formulación 5: Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0.25
Etanol	25.75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	70.00

25

El ingrediente activo es mezclado con etanol y la mezcla se agrega a una porción del propulsor 22, enfriado a 30°C, y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida es entonces alimentada a un recipiente de
5 acero inoxidable y diluida con el propulsor restante. Las unidades de válvulas son entonces ajustadas al recipiente.

Formulación 6: Solución Intravenosa

10	<table><tr><th>Ingrediente</th><th>Cantidad</th></tr><tr><td>Ingrediente activo</td><td>50 mg</td></tr><tr><td>Salina isotónica</td><td>1,000 mL</td></tr></table>	Ingrediente	Cantidad	Ingrediente activo	50 mg	Salina isotónica	1,000 mL
Ingrediente	Cantidad						
Ingrediente activo	50 mg						
Salina isotónica	1,000 mL						

La solución de los ingredientes anteriores es
15 intravenosamente administrada a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos incluyen ejemplos
20 proféticos y actuales. Los ejemplos en este documento no son todos inclusivos y no están propuestos para limitar el alcance de la invención, sino para proporcionar una ilustración de la amplitud y alcance de los compuestos que caen dentro del alcance de la invención. En general, se han
25 usado reactivos comercialmente disponibles. Se han hecho

muchos intentos por mostrar procesos y/o procedimientos para preparar reactivos no comerciales. Cuando un procedimiento para elaborar un reactivo no se muestra, se presume que tal reactivo puede ser elaborado por uno de habilidades en la técnica, los siguientes procedimientos para elaborar reactivos análogos pensados se muestran en la literatura disponible y textos de referencia estándares y/o procedimientos que involucren mínima experimentación conocida para uno de habilidades en la técnica.

10

Ejemplo 1

Síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

15

Etapas 1. Preparación de éster metílico del ácido 2-(toluen-4-sulfonilamino)-benzoico

A una mezcla de éster metílico del ácido 2-amino-benzoico (900 g, 6 mol) en piridina (6 L), se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (1500 g, 7.5 mol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada, y los precipitados resultantes se colectaron por filtración. Los filtrados se disolvieron en CH_2Cl_2 , y la solución se lavó con HCl diluido, H_2O , y se secó sobre MgSO_4 . El residuo así obtenido se cristalizó de etanol para dar

2/5
26A

éster metílico del ácido 2-(toluen-4-sulfonilamino)-benzoico
(1454 g, 80%).

Etapa 2. Preparación de éster metílico del ácido 2-[(3-
5 etoxicarbonil-propil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(toluen-4-sulfonilamino)-benzoico (1000 g, 3.27 mol), 4-bromobutirato de etilo (639 g, 3.45 mol) en 2-butanoato (5.6 L), se calentó a reflujo por 24 horas. Después que la reacción se completó,
10 la mezcla se vertió en agua helada, y los precipitados resultantes se colectaron por filtración. Los filtrados fueron lavados con acetato de etilo para dar el éster metílico del ácido 2-[(3-etoxicarbonil-propil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-benzoico (890 g, 65%).

15

Etapa 3. Preparación de éster etílico del ácido 5-oxo-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico

A una mezcla calentada de t-butóxido de potasio
20 (371 g, 3.58 mol) en tolueno (4 l) a 70°C, se agregó éster metílico del ácido 2-[(3-etoxicarbonil-propil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-benzoico (750 g, 1.79 mol). Después que la adición se completó, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se vertió en agua helada. La extracción con
25 CH₂Cl₂ se hizo sucesivamente, y la capa orgánica se secó sobre

26/6
265

MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo de éster etílico del ácido 5-oxo-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (450 g) como una mezcla de ésteres de Me y Et.

5

Etapa 4. Preparación de 1-(toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona

A la mezcla de éster etílico del ácido 5-oxo-1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxílico así obtenida, se agregó AcOH (2.4 l), HCl concentrado (800 ml) y H₂O (240 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 5 horas y se vertió en agua helada. El pH se ajustó a aproximadamente 7-8 agregando NaOH acuoso diluido. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se concentró, y el residuo se cristalizó de la mezcla (4:1 n-hexano:AcOEt) para dar 1-(toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (278 g, 60%) como un polvo blanco.

20 Etapa 5. Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona

Al ácido polifosfórico precalentado (PPA, 220 g) a 70-80°C, se agregó 1-(toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (50.0 g, 0.16 mol). La mezcla se agitó por 3.0 h a la misma temperatura y después se vertió en agua

267
265

helada. Después que el pH se ajustó a aproximadamente 8-9 por la adición de NaOH acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en 5 columna de gel de sílice (eluyente, 3:1 n-hexanos: acetato de etilo), para dar 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (22 g).

Etapas 6. Preparación de éster isopropílico del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

10 A una solución enfriada (0°C) de 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (1.5 g, 9.3 mmol) y piridina (2.26 ml, 27.9 mmol) en diclorometano (30 ml), se agregó 1 M de isopropilcloroformiato (solución en tolueno) por goteo durante 10 minutos. Después que la adición se completó, la 15 mezcla se removió del baño frío y se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con NaOH 1N acuoso y se agitó por 30 minutos. Después de la separación de la capa, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas 20 con HCl 1N, NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a un aceite. La purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyente, 3:1 n-hexanos:acetato de etilo), proporcionó éster isopropílico del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico 25 (1.91 g).

Etapa 7. Preparación de éster isopropílico del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

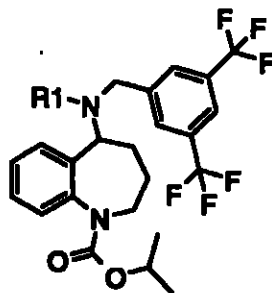
Una mezcla de éster isopropílico del ácido 5-oxo-
5 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (283 mg, 1.14 mmol), 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (304 mg, 1.25 mmol) y titanio(IV)isopropóxido (0.43 ml, 1.43 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla se diluyó con metanol (5 ml) y se trató con borohidruro de sodio (65 mg,
10 1.71 mmol), después se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se trató con NaOH 0.1N (25 ml) y se agitó por 10 minutos, después se filtró a través de celite. El residuo filtrado se lavó sucesivamente con éter dietílico y diclorometano. Lo filtrado se transfirió a un embudo
15 separador y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y concentró para proporcionar el éster isopropílico del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico, el cual se elaboró sin purificación.

20

Etapa 8. Preparación de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

Una solución del éster isopropílico del ácido 5-
25 (3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-

- benzo[b]azepin-1-carboxílico (200 mg, 0.42 mmol) y piridina (0.85 ml, 10.5 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, se trató con anhídrido acético (0.79 ml, 8.4 mmol) vía adición por goteo durante 4 minutos. La
- 5 mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. La mezcla se enfrió (0°C) y se trató con NaOH 1N y se agitó por 30 minutos. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a un aceite.
- 10 La purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyente, 2:1 n-hexanos:acetato de etilo) proporciona éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-
- benzo[b]azepin-1-carboxílico (144 mg).
- 15 Se prepararon compuestos adicionales utilizando esta misma metodología en la cual, R1 es variable y es introducida por reemplazo de anhídrido acético con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 8 para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-
- 20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-
- benzo[b]azepin-1-carboxílico.



5

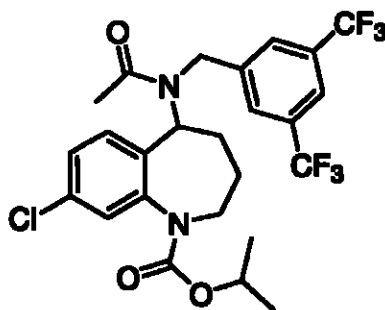
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 2	Metilcloroformiato	Metoxycarbonilo	533 (M+H)

Ejemplo 3

10

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

15



20

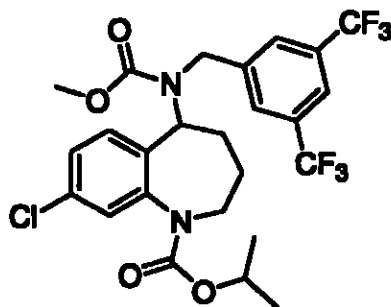
Los compuestos del título se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-cloro-benzoico en el Ejemplo 1, etapa 1. EM (ES+): 551 (M+H).

25

Ejemplo 4

Éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metoxycarbonil-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

5



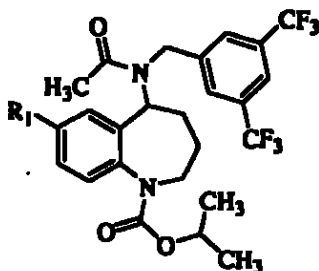
10

Los compuestos del título se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-cloro-benzoico en el Ejemplo 1, etapa 1, así como también reemplazando anhídrido acético con cloroformiato de metilo en el Ejemplo 1, Etapa 8. EM (ES+): 567 (M+H).

Los siguientes Ejemplos fueron preparados utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde R1 es una variable y se introduce por reemplazo de éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8 para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bisfluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico.

25

272
271



5

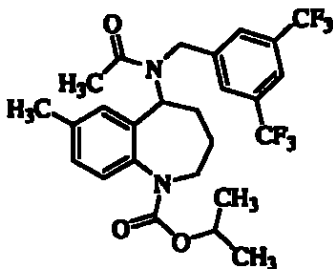
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 4A	Éster metílico del ácido 2-amino-5-bromobenzoico	Bromo	595 (M+H)
Ejemplo 4B	Éster metílico del ácido 2-amino-5-trifluorometoxibenzoico	Trifluorometoxi	601 (M+H)

10

Ejemplo 5

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

15



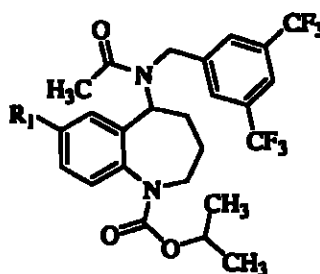
20

Se purgó una mezcla de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.400 g, 0.672 mmol), trimetilboroxina (0.084 g, 0.672 mmol), y carbonato de potasio (0.279 g, 2.02 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) con nitrógeno, después se agregó

25

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.077 g, 0.067 mmol) y se agitó a reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua y salmuera (10 mL cada una). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida. Se cromatografi6 el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20:1 a 3:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco 0.156 g, 44%): ESI EM 531 (M+H).

Los siguientes Ejemplos fueron preparados utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 5, en donde R1 es una variable y se introduce por reemplazo de trimetilboroxina con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bisfluorometilbencil)amino]-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.



Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 5a	Ácido 4-metilfenilborónico	4-metilfenilo	607 (M+H)

274
273

5

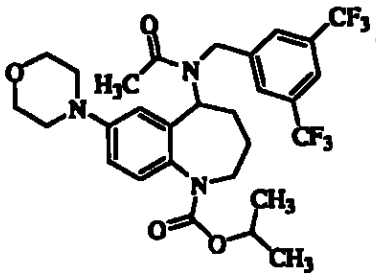
10

Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 5b	Ácido 4-clorofenilborónico	4-clorofenilo	627 (M+H)
Ejemplo 5c	Ácido 4-metoxifenilborónico	4-metoxifenilo	624 (M+H)
Ejemplo 5d	Ácido 4-fluorofenilborónico	4-fluorofenilo	611 (M+H)
Ejemplo 5e	Ácido 2-fluorofenilborónico	2-fluorofenilo	611 (M+H)
Ejemplo 5f	Ácido 2-trifluorometilfenilborónico	2-trifluorometilfenilo	662 (M+H)
Ejemplo 5g	Ácido 2-metilfenilborónico	2-metilfenilo	607 (M+H)
Ejemplo 5h	Ácido fenilborónico	Fenilo	593 (M+H)
Ejemplo 5i	Ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico	4-(trifluorometil)fenilo	661 (M+H)

Ejemplo 6

15

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-morfolino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo



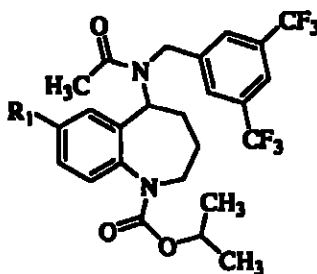
20

Se combinó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.031 g, 0.034 mmol), racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo (0.064 g, 0.102 mmol) y t-butóxido de sodio (0.045 g, 0.470 mmol) en tolueno (2 mL) y se purgó esta suspensión

25

con nitrógeno a temperatura ambiente por 5 minutos. Se agregó morfolina (0.033 mL, 0.369 mmol), seguida por isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.200 g, 0.336 mmol) y se calentó esta mezcla a 80°C bajo nitrógeno por 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con diclorometano, se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20:1 a 1:2) para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.130 g, 64%): APCI EM 603 (M+H).

Se prepararon los siguientes Ejemplos utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 6, en donde R1 es una variable y es introducida por reemplazo de morfolina con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-morfolino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.



20

25

276
275

5

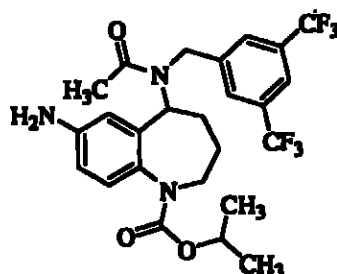
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 6a	4-metilpiperazina	N-metilpiperazino	615 (M+H)
Ejemplo 6b	Benzofenoneimina	Benzhidriliden-amino	696 (M+H)
Ejemplo 6c	Anilina	Fenilamino	609 (M+H)
Ejemplo 6d	Pirrolidina	Pirrolidin-1-ilo	586 (M+H)
Ejemplo 6e	Azetidin-2-ona	2-oxo-azetidin-1-ilo	586 (M+H)
Ejemplo 7	Pirrolidin-2-ona	2-oxo-pirrolidin-1-ilo	600 (M+H)
Ejemplo 8	Azetidina	Azetidin-1-ilo	572 (M+H)
Ejemplo 9	Metanol	Metoxi	547 (M+H)

10

Ejemplo 10

15

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo



20

Se agregó ácido clorhídrico 2N (2 mL) a una solución de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-(benzhidrilidenamino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (ejemplo 6b) (0.920 g, 1.32 mmol)

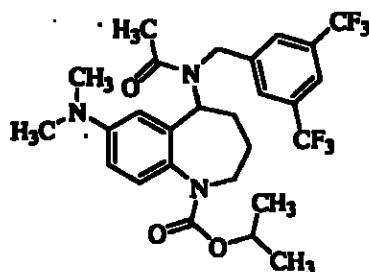
25

277
276

en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente, y se agitó por 15 minutos. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio y salmuera (10 mL cada una). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida. El residuo se cromatografi6 sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1), para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.526 g, 75%); APC EM 531 (M+H).

Ejemplo 11

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

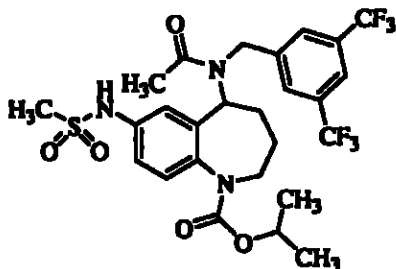


Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.035 g, 0.564 mmol) en una porción a una solución de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (0.100 g, 0.188 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (0.020 mL, 0.621 mmol) en acetonitrilo (6 mL) a temperatura ambiente. Se

agregó ácido acético durante 40 minutos a la solución transparente resultante y se agitó por 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 2N (10 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20:1 a 3:1) para dar el compuesto del título como una goma incolora (0.059 g, 56%), APCI EM 560 (M+H).

Ejemplo 12

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metansulfonilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

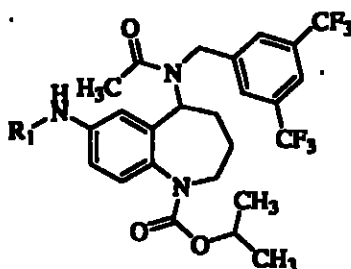


20

Se agregó cloruro de metansulfonilo (8 μ l, 0.103 mmol) por goteo a una suspensión de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.050 g, 0.094 mmol) y piridina ((8 μ l, 0.103 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0°C

bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión por 30 minutos, después se removi6 el ba6o enfriante y se calent6 a temperatura ambiente mientras se agit6 durante la noche. La mezcla se diluy6 con diclorometano (30 mL) y se lav6 con 5 6cido clorh6drico 2N, agua, y salmuera (10 mL cada uno). La capa org6nica se sec6 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtr6 y removi6 el solvente bajo presi6n reducida. Se cromatografi6 el residuo sobre gel de s6lice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (10:1 a 1:2), para dar el compuesto 10 del t6tulo como un s6lido blanco (0.037 g, 65%):ESI EM 610 (M+H).

Los siguientes Ejemplos se prepararon utilizando la misma metodolog6a descrita en el Ejemplo 12 en donde R1 es una variable y se introduce por reemplazo de cloruro de 15 metansulfonilo con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 para la s6ntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.



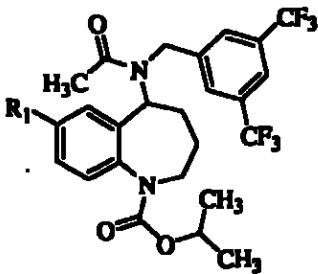
280
2A

5

Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 13	Anhídrido acético	Acetilo	574 (M+H)
Ejemplo 14	Cloruro de bencensulfonilo	Bencensulfonilo	672 (M+H)
Ejemplo 15	Cloruro de benzoilo	Benzoilo	636 (M+H)

Los siguientes Ejemplos se prepararon utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 5, en donde R1 es una variable y se introduce por reemplazo de trimetilboroxina con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil,2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.

15



20

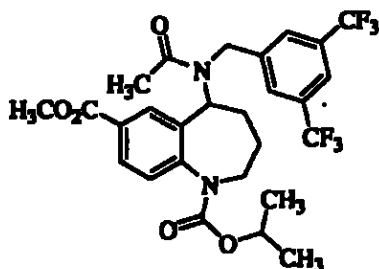
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 16	Tributil(vinil)estaño	Vinilo	543 (M+H)
Ejemplo 17	Tributil(1-metoxivinil)estaño	7-acetilo	559

25

Ejemplo 18

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metilcarboxilato-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5

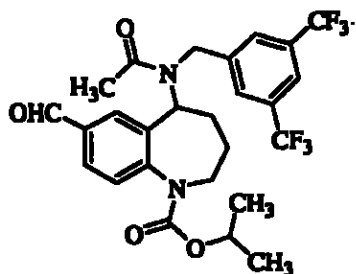


10 Se purgó con una suspensión de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.400 g, 0.671 mmol), trietilamina (0.20 mL, 1.48 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.080 g, 0.070 mmol) en
15 acetonitrilo (3 mL) y metanol (1 mL) con gas de monóxido de carbono a temperatura ambiente en un recipiente a alta presión por 5 minutos. El recipiente se presurizó con gas de monóxido de carbono a 20 psi y se calentó la mezcla a 60°C por 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato
20 de etilo (30 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida. Se cromatografi6 el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20:1 a 3:1), para dar el compuesto del
25 título como un sólido blanco (0.320 g, 83%): APCI EM 575 (M+H).

282
281**Ejemplo 19**

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-formil-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



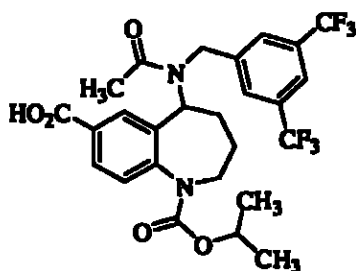
Este compuesto se preparó utilizando la misma
10 metodología descrita en el Ejemplo 18, en donde se reemplazó
el metanol con trietilsilano siguiendo el procedimiento del
Ejemplo 18 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-
bistrifluorometilbencil)amino]-7-metilcarboxilato-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.

15 ESI EM m/z 545 $[\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

Ejemplo 20

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-carboxi-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

20



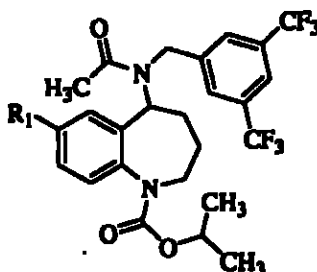
25

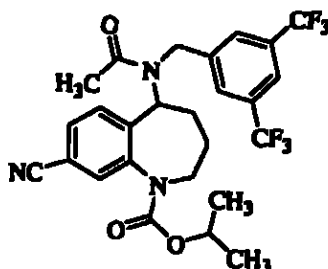
Se agregó solución de hidróxido de sodio 2N (2 mL)

283
282

a una solución de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.174 mmol) en metanol (5 mL) a 0°C y se dejó agitar por 30 minutos. Se
5 acidificó a pH 4 con solución de ácido clorhídrico 2N y se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo (3X10 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (10 mL cada una). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida. Se
10 purific6 el residuo triturando con agua, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.091 g, 96%): APCI EM 561 (M+H).

Se prepar6 el siguiente ejemplo utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde R1 es una
15 variable y se introduce por reemplazo de éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8 para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-
20 tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico.



284
283

5

Se purgó con nitrógeno, una solución de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.074 g, 0.124 mmol) y cianuro de zinc (0.014 g, 0.124 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) en un vial de microondas de 10 mL. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0043 g, 0.0037 mmol) e irradió la mezcla a 175°C por 0.5 horas (60-80 Watts). Se agregó una segunda porción de cianuro de zinc (0.014 g, 0.124 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0043 g, 0.0037 mmol) y se continuó irradiando por 8 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (35 mL) y se lavó con agua (3x25 mL) y salmuera (25 mL cada una), después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca rompible (0.034 g, 51%): ESI EM 542 (M+H).

25

265-
281

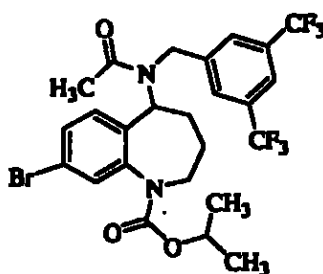
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 21	Éster metílico del ácido 2-amino-5-fluorobenzoico	Fluoro	535 (M+H)

5

Ejemplo 22

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

10



Etapa 1. Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo

15

Se agregó ácido sulfúrico concentrado (7 mL) a una solución de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico comercialmente disponible (25.0 g, 102 mmol) en metanol (150 mL), y se calentó a reflujo por 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (500 mL) y se ajustó el pH de la suspensión a 9 con carbonato de sodio sólido. La solución se extrajo con acetato de etilo (2x250 mL), después los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (100 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite ámbar pálido, que

25

cristaliza después de reposar (20.5 g, 78%).

Etapa 2. Preparación de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo

Se agregó cloruro de estaño(II) (65.9 g, 292 mmol)
5 a una suspensión de 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (15.2 g, 58.4 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (120 mL) a temperatura ambiente y se agitó por 24 horas. La mezcla se vertió lentamente en agua (700 mL) y se ajustó el pH a 9 con hidróxido de potasio sólido. La suspensión blanca se filtró a
10 través Celite, después se agitó la pasta de filtro con acetato de etilo y se filtro tal suspensión. Lo filtrado se separó y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y se removi6 el solvente bajo
15 presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (11.3 g, 84%).

Etapa 3. Preparación de 4-bromo-2-isopropoxycarbonilaminobenzoato de metilo

20 Se agregó cloroformiato de isopropilo (104 mL, 104 mmol, 1.0 M en tolueno) por goteo a una solución de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (14.5 g, 63.0 mmol) y piridina (10.3 mL, 126.0 mmol) en diclorometano (210 mL) a temperatura ambiente bajo nitr6geno y se agitó por 5.5 horas. La reacción
25 se vertió en agua (500 mL) y las capas se separaron. La capa

acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con HCl 2N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera (100 mL cada uno), después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja pálido (19.2 g, 96%).

Etapa 4. Preparación de 4-bromo-2-[isopropoxycarbonil-(3-metoxycarbonilpropil)amino]benzoato de metilo

Se calentó una suspensión de 4-bromo-2-isopropoxycarbonilaminobenzoato de metilo (19.2 g, 60.7 mmol), 4-yodobutirato de metilo (16.4 mL, 121 mmol) y carbonato de cesio (39.6 g, 121 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (240 mL) bajo nitrógeno a 80°C por 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de cloruro de amonio (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con agua (2 x 400 mL), salmuera (100 mL), después la solución se secó sobre sulfato de sodio, filtró y removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (15.9 g, 63%): APCI EM 416 (M+H).

Etapa 5: Preparación de 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.

Se agregó una solución de 4-bromo-2-[isopropoxycarbonil-(3-metoxycarbonilpropil)amino]benzoato de metilo (15.9 g, 38.2 mmol) en tolueno (500 mL) durante 0.5 h a una suspensión de t-butóxido de potasio (8.57 g, 74.6 mmol) en tolueno (1800 mL) a 70°C bajo nitrógeno. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió la suspensión en agua helada (2000 mL) y el pH se ajustó de la solución a 3 con HCl 2N (25 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL), después los extractos orgánicos se combinaron, la solución se secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 1-isopropil-4-metil-8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato como un semi-sólido naranja (11.8 g, 80%). Se disolvió 1-isopropil-4-metil-8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato (11.8 g, 30.7 mmol) en ácido glacial acético (72 mL) y se agregó agua (6.5 mL), seguido por ácido clorhídrico concentrado (22.6 mL) y se calentó la solución resultante a reflujo por 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió la solución en agua helada (500 mL) y el pH se ajustó a 8 con hidróxido de potasio (85 g) en agua (200 mL). Esta mezcla se extrajo con acetato de

etilo (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y se removió el solvente bajo presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5 hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5.24 g, 52%): ESI EM 326 (M+H).

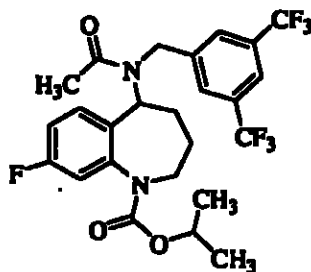
Etapa 6. Preparación de 5-[acetil-(3,5-
10 bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

Se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (5.47 g, 22.5 mmol), seguida por isopropóxido de titanio (5.98 mL; 20.1 mmol), a una solución de 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-
15 tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (5.24 g, 16.1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó la solución por 4 horas. La reacción se diluyó con metanol (50 mL) y se agregó lentamente borohidruro de sodio (0.921 g, 24.1 mmol) durante 15 minutos
20 a la reacción y se agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas. La reacción se enfrió rápidamente con adición de NaOH 2 N (50 mL) y agua (50 mL) y se agitó por 0.5 horas. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo/etanol (4:1, 3 x 100 mL). Lo filtrado se separó y la
25 capa orgánica se lavó con NaOH 2N, HCl 2N, y salmuera (50 mL

cada uno), después se secó la solución sobre sulfato de sodio, se filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida para proporcionar isopropil-5-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato como un sólido blanco. Se agregó anhídrido acético (22.6 mL, 241 mmol) por goteo a una suspensión de 5-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (8.89 g, 16.1 mmol) y piridina (19.6 mL g, 241 mmol) en diclorometano (62 mL) bajo nitr6geno enfriada a 0°C. Después que la adición se completa, el ba6o enfriante se removi6 y la reacción se calent6 a temperatura ambiente y se agit6 por 12 h. La mezcla se diluy6 con diclorometano (100 mL) y se lav6 con ácido clorhídrico 2N (2x50 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se sec6 sobre sulfato de sodio, filtr6 y el solvente se removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7.60 g, 79%, 2 etapas): ESI EM 595 (M+H).

Ejemplo 23

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo



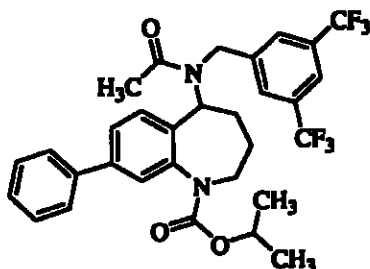
5

Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 22 por reemplazo de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-fluorobenzoato, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22, Etapas 1-6 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. EI EM 535 (M+H).

Ejemplo 24

Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

20



Se agregó una solución de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (0.080

25

292
291

g, 0.134 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) a ácido
fenilborónico (0.024 g, 0.202 mmol), acetato de paladio
(0.0015 g, 0.0067 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo
(0.0047 g, 0.013 mmol) y fluoruro de potasio (0.023 g, 0.403
5 mmol) y se purgó con nitrógeno y se agitó por 2 horas a
temperatura ambiente, después a 50°C por 12 horas. Después de
este periodo inicial, se agregó ácido fenilborónico adicional
(0.024 g, 0.202 mol), acetato de paladio (0.0015 g, 0.0067
mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0.0047 g, 0.013 mmol)
10 y fluoruro de potasio (0.023 g, 0.403 mmol) y la reacción se
calentó a 50°C por 1 hora. La reacción se enfrió a
temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 mL)
y se lavó con hidróxido de sodio 2N y salmuera (10 mL cada
uno). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró
15 y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se
purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con
hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el
compuesto del título como un sólido blanco (0.058 g, 72%):
ESI EM 593 (M+H).

20

Ejemplo 25

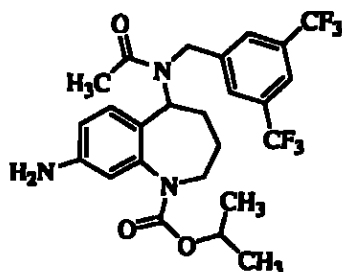
Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-
ciano-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de
isopropilo

25

Ejemplo 26

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



Etapa 1. Preparación de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-(benzhidrilitidenamino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

Se combinó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.077 g, 0.084 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo (0.157 g, 0.252 mmol) y t-butóxido de sodio (0.113 g, 1.18 mmol) en tolueno (5 mL) y se purgó esta suspensión con nitrógeno a temperatura ambiente por 5 minutos. Se agregó benzofenoneimina (0.155 mL, 0.924 mmol), seguido por isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.500 g, 0.0840 mmol) y esta mezcla se calentó a 80°C bajo nitrógeno por 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite. Se removi6 el solvente filtrado bajo presión reducida y se purific6 el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para

proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.520 g, 89%): APCI EM 696 (M+H).

Etapa 2. Preparación de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

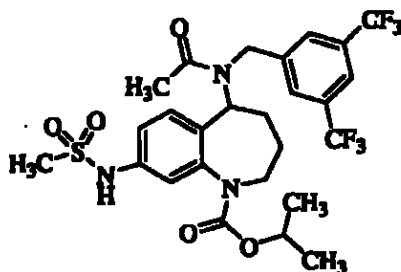
Se agregó ácido clorhídrico 2N (0.19 mL) a una solución de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-(benzhidrilitidenamino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (0.520 g, 0.747 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera (10 mL cada una), después se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. Se purificó el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.297 g, 75%): 530 (M-H).

20

Ejemplo 27

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-metansulfonilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

25



5

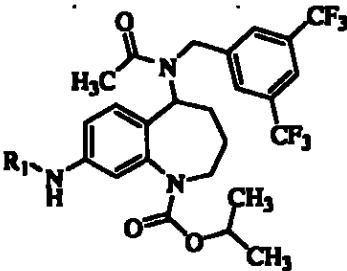
Se agregó cloruro de metansulfonilo (13 μ l, 0.170 mmol) por goteo a una suspensión de isopropil-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometilbencil)amino]-8-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.082 g, 0.154 mmol) y piridina (15 μ l, 0.185 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La suspensión naranja se agitó por 0.5 horas, después el baño enfriante se removió y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con HCl 2N, agua y salmuera (10 mL cada una), después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y removió el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (70:30), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.055 g, 58%): ESI EM 610 (M+H).

Los siguientes ejemplos fueron preparados siguiendo la misma metodología descrita en el Ejemplo 27, en donde R1 es una variable y se introduce por reemplazo de cloruro de metansulfonilo con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27 para la síntesis de 5-[acetil-

296
295

(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-metansulfonilamino-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.

5



10

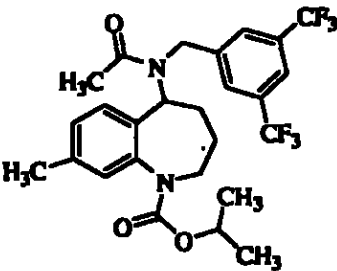
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 28	Anhídrido acético	Acetilo	574 (M+H)
Ejemplo 29	Cloruro de bencensulfonilo	Bencensulfonilo	670 (M+H)
Ejemplo 30	Cloruro de benzoilo	Benzoilo	636 (M+H)

Ejemplo 31

15

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-metil-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

20



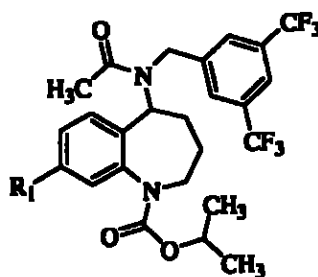
25

Se purgó con nitrógeno, una suspensión de
isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-
bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.153
g, 0.257 mmol), trimetilboroxina (36 μ l, 0.257 mmol), y

carbonato de potasio (0.106 g, 0.771 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) en un recipiente de microondas de 10 mL. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.030 g, 0.026 mmol) e irradió la mezcla a 150°C por 20 minutos (50 W). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con agua y salmuera (10 mL cada una), después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida. El residuo se purific6 usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.056 g, 41%): 531 (M+H).

Los siguientes Ejemplos fueron preparados utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 31, en donde R1 es una variable y se introduce por reemplazo de trimetilboroxina con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carboxilato de isopropilo.

20



25

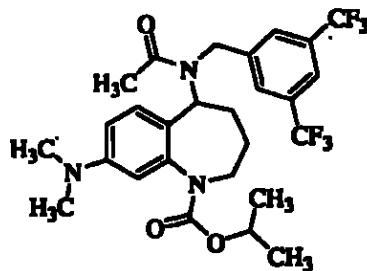
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 32	Tributil(vinil)estaño	Vinilo	543 (M+H)
Ejemplo 33	Ácido etilborónico	Etilo	545 (M+H)

5

Ejemplo 34

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

10



15

Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.011 g, 0.175 mmol) en una porción, a una solución de isopropilo-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.031 g, 0.058 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (0.014 mL, 0.192 mmol) en acetonitrilo (3.2 mL) a temperatura ambiente. Se agregó ácido acético durante 40 minutos a la solución transparente resultante y se agitó por 2 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 mL) y se lavó con NaOH 2N (10 mL) y salmuera (20 mL), después se secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El

25

249
298

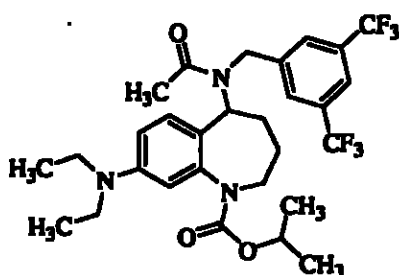
residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.021 g, 64%): ESI EM 560 (M+H).

5

Ejemplo 35

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-dietilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

10



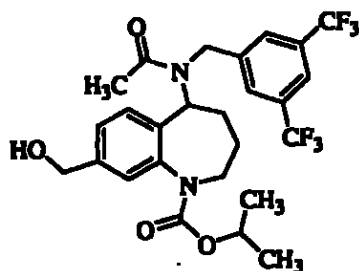
Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 34, en donde se reemplaza formaldehído con acetaldehído siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.

20

Ejemplo 36

Síntesis de [5-acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-hidroximetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-isopropilo

25



5

Se agregó butyllitio (0.157 mL, 0.252 mmol, 1.6 M en hexanos) por goteo a una solución de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-

10 tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.168 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) bajo nitrógeno a -78°C y se agitó por 1 hora. Se agregó *N,N*-dimetilformamida (0.052 mL; 0.672 mmol) por goteo a la solución fría y se agitó por 40 minutos a -78°C , después se calentó a temperatura ambiente. La

15 reacción se enfrió rápidamente con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), después se secó sobre sulfato de sodio, filtro y removió el solvente bajo presión reducida

20 para proporcionar el aldehído crudo. El aldehído crudo se disolvió (0.091 g, 0.167 mmol) en metanol (3 mL) y se agregó borohidruro de sodio (0.019 g, 0.501 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitar por 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con

25 salmuera (40 mL), después se secó la capa orgánica sobre

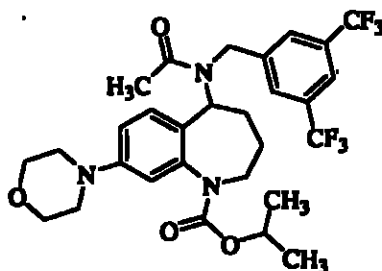
36/300

sulfato de sodio, filtró y removi6 el solvente bajo presi6n reducida. El material crudo se purific6 por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.008 g, 8%):

5 ESI EM 547 (M+H).

Ejemplo 37

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-morfolin-4-il-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo



15

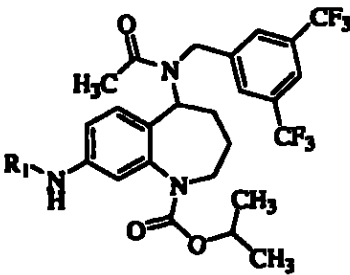
Se combin6 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.015 g, 0.017 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo (0.031 g, 0.050 mmol) y t-but6xido de sodio (0.023 g, 0.235 mmol) en tolueno (3 mL) en un recipiente de microondas de 10 mL y se purg6 esta suspensi6n con nitr6geno a temperatura ambiente por 5 minutos. Se agreg6 morfolina (0.016 mL, 0.185 mmol), seguida por isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.168 mmol) e irradi6 esta mezcla a 110°C por 15 minutos. La mezcla

25

enfriada se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite. Se removi6 el solvente filtrado bajo presi6n reducida y se purific6 el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetaldehído (60:40), para
5 proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.041 g, 40%): ESI EM 602 (M+H).

Los siguientes Ejemplos fueron preparados utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 37, en donde R1 es una variable y es introducida por el reemplazo de
10 morfolina con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-morfolin-4-il-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo.

15



20

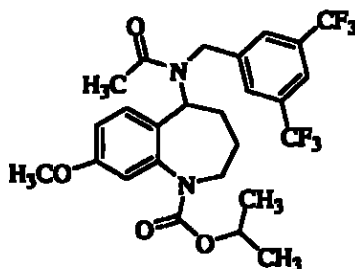
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 38	Pirrolidina	Pirrolidin-1-ilo	586 (M+H)
Ejemplo 39	Etilamina	Etilamino	
Ejemplo 40	Azetidina	Azetidin-1-ilo	572 (M+H)

25

303
302**Ejemplo 41**

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-metoxi-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



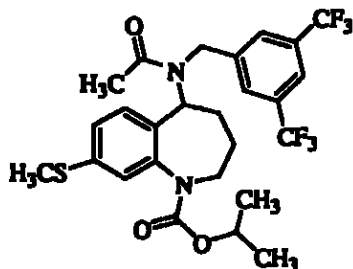
Se combinó isopropil-5-[acetil-(3,5-
10 bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.168 mmol),
acetato de paladio (0.001 g, 0.0033 mmol), 2-di-terc-
butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0.002 g, 0.0041
mmol), carbonato de cesio (0.082 g, 0.252 mmol) y metanol
15 (0.03 mL, 0.67 mmol) en tolueno (1 mL), en un recipiente de
microondas de 10 mL e irradió la mezcla a 110°C por 30
minutos (45 W). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20
mL), se filtró a través de Celite® y removi6 el solvente bajo
presión reducida. Se purific6 el residuo usando cromatografía
20 en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo
(60:40), para proporcionar el compuesto del título como un
sólido blanco (0.028 g, 30%): ESI EM 547 (M+H).

25

374
323**Ejemplo 42**

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-tiometil-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



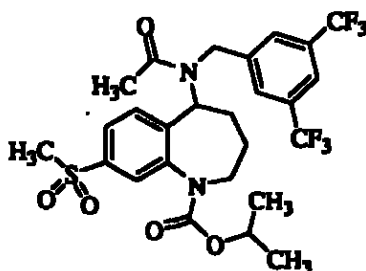
Se combinó isopropil-5-[acetil-(3,5-
10 bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.168 mmol)
y timetóxido de sodio (0.018 g, 0.252 mmol) en *N,N*-
dimetilformamida (0.34 mL) en un recipiente de microondas de
10 mL e irradió a 100°C por 40 minutos (50 W). La mezcla se
15 diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2 x
25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre
sulfato de sodio, filtró y removi6 el solvente bajo presión
reducida. El material crudo se purific6 usando cromatografía
en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo
20 (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un
sólido blanco (0.033 g, 35%): ESI EM 536 (M+H).

25

Ejemplo 43

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-metansulfonil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



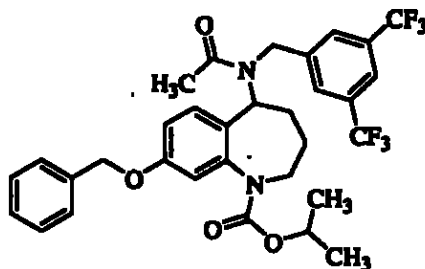
10 Se agregó una solución de oxona (0.111 g, 0.181 mmol) en agua (1 mL) por goteo a una solución de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-tiometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (0.034 g, 0.060 mmol) en metanol (2 mL) a 0°C. La suspensión blanca
15 se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron sobre sulfato de sodio, filtraron y removi6 el solvente bajo presión reducida. El residuo se purific6 usando cromatografía
20 en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (70:30), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.016 g, 44%): ESI EM 595 (M+H).

25

Ejemplo 44

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-benciloxi-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



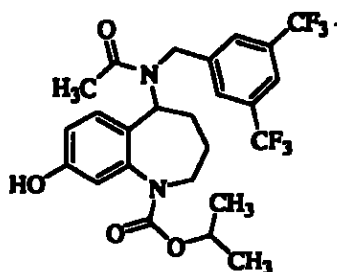
Se combinó isopropil-5-[acetil-(3,5-
10 bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.168 mmol),
tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.0031 g, 0.0033
mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil
(0.0043 g, 0.010 mmol), carbonato de cesio (0.082 g, 0.252
15 mmol) y alcohol bencilico (0.035 mL, 0.336 mmol) en tolueno
(0.67 mL) en un tubo sellado, y se calentó a 110°C por 20
horas. La mezcla enfriada se diluyó con diclorometano (50 mL)
y se filtró a través de Celite. El solvente filtrado se
removió bajo presión reducida y el primer residuo se purificó
20 usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con
hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el
compuesto del título como un sólido blanco (0.054 g, 52%):
ESI EM 623 (M+H).

25

Ejemplo 45

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-hidroxi-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5

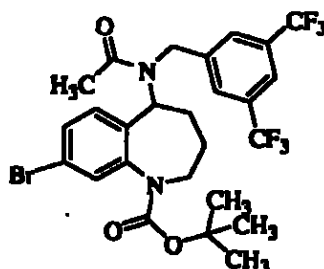


Se combinó isopropil-5-[acetil-(3,5-
10 bistrifluorometilbencil)amino]-8-benciloxi-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.050 g, 0.080 mmol)
y paladio en carbono al 10% (50% húmedo, 10 mg) en etanol (3
mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de
hidrógeno (1 atm.) por 19 horas. La reacción se filtró a
15 través de Celite, se enjuagó la pasta de filtro con acetato
de etilo y se removió el solvente filtrado bajo presión
reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía
en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo
(60:40), para proporcionar el compuesto del título como un
20 sólido blanco (0.054 g, 52%): ESI EM 533 (M+H).

Ejemplo 46

terc-butil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-
bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato

25



5

Etapa 1. Preparación de 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b]azepin-5-ona

Se disolvió 1-isopropil-4-metil-8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato (4.47 g, 11.6 mmol) en ácido glacial acético (32 mL). Se agregó agua (2.9 mL) seguido por HCl concentrado (9.9 mL) y se calentó la solución naranja a reflujo por 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se removieron bajo presión reducida. Se agregó NaOH 2N al residuo y se extrajo esta mezcla con acetato de etilo (3 x 100 mL), después se combinaron los extractos orgánicos, se secó la solución sobre sulfato de sodio, filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida. El material crudo se purific6 usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para dar 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b]azepin-5-ona como un sólido naranja (1.38 g, 50%).

Etapa 2. Preparación de 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregó terc-butil-dicarbonato (0.189 g, 0.866

3/9
300

mmol) a una solución de 8-bromo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-ona (0.104 g, 0.433 mmol), *N,N*-diisopropyletilamina (0.15 mL, 0.866 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0.010 g, 0.087 mmol) en diclorometano
5 (1 mL) a 0°C y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 6 horas, se agregó más di-terc-butil-dicarbonato (0.189 g, 0.866 mmol) y *N,N*-diisopropyletilamina (0.15 mL, 0.866 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el material
10 crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para dar 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blancuzco (0.097 g, 66%).

15 Etapa 3. Preparación de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de terc-butilo

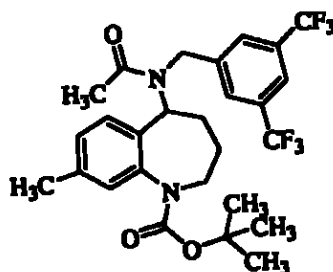
Se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (1.49 g, 6.13 mmol), seguido por isopropóxido de titanio (1.60 mL, 5.47 mmol), a una solución de 8-bromo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de terc-butilo (1.49 g, 4.38 mmol) en tetrahydrofurano (17.5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la solución se agitó por 14 horas. Se diluyó la reacción con metanol (35 mL) y se agregó
25 lentamente borohidruro de sodio (0.248 g, 6.57 mmol) a la

reacción y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó NaOH 2N (20 mL) y agua (20 mL) a la reacción y se agitó por 0.5 h. Se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con acetato de etilo (3 x 75 mL). Lo filtrado se separó y la
5 capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), después la solución se secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 5-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de terc-butilo como un
10 sólido blanco. Se agregó anhídrido acético (6.0 mL, 64.0 mmol) por goteo a una suspensión de 5-(3,5-bistrifluorometilbenilamino)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de terc-butilo (2.42 g, 4.26 mmol) y piridina (5.2 mL, 64.0 mmol) en diclorometano
15 (17 mL) bajo nitrógeno enfriado a 0°C. Después que la adición se completó, se removió el baño enfriante y se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó con sulfato hidrógeno de potasio 2M y bicarbonato de sodio acuoso
20 saturado (25 mL cada uno). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un
25 sólido blanco.

Ejemplo 47

terc-butil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-
metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato

5



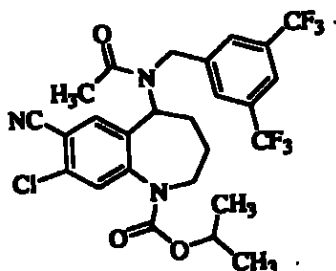
Se combinó terc-butil-5-[acetil-(3,5-
10 bistrifluorometilbencil)amino]-8-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.438 g, 0.719 mmol),
ácido metilborónico (0.086 g, 1.44 mmol), complejo de [1,1'-
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con
diclorometano (1:1) (0.059 g, 0.072 mmol) y fluoruro de cesio
15 (0.328 g, 2.16 mmol) en dioxano (2.5 mL) en un recipiente de
microondas de 10 mL e irradió esta mezcla a 110°C por 80
minutos. La mezcla enfriada se diluyó con diclorometano y se
filtró a través de Celite®. El solvente filtrado se removió
bajo presión reducida y se purificó el residuo primero usando
20 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato
de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título
como un sólido blanco (0.116 g, 30%).

25

Ejemplo 48

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5

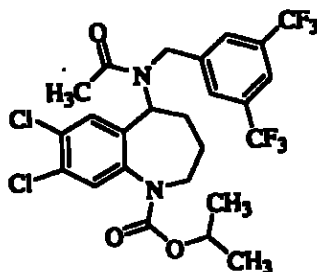


10 Se purgó con nitrógeno, una suspensión de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.159 mmol) y cianuro de zinc (0.023 g, 0.198 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente en un
15 recipiente de microondas de 10 mL. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.006 g, 0.0047 mmol) e irradió la mezcla a 175°C por 5 minutos (50-75 W). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL) y
20 salmuera (25 mL), después se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtró y removié el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un sólido
25 blanco (0.051 g, 56%): ESI EM 576 (M+H).

Ejemplo 49

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7,8-dicloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

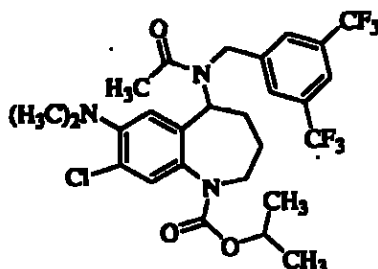
5



Se irradió una suspensión de isopropil-5-[acetil-
10 (3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.100 g, 0.159 mmol)
y cloruro de cobre(I) (0.017 g, 0.175 mmol) en *N,N*-
dimetilformamida (1.5 mL) en un recipiente de microondas de
10 mL a 160°C por 60 minutos (170 W). La mezcla se enfrió a
15 temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 mL)
y se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), después se
secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y el
solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla se
purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con
20 hexanos/acetato de etilo (60:40), ESI EM 585 (M+H).

Ejemplo 50

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-7-
dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato
25 de isopropilo



5

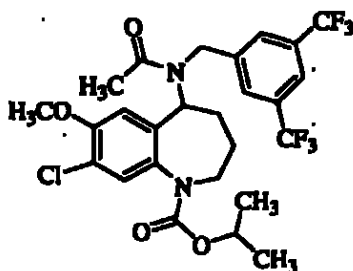
Se combinó isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.075 g, 0.119 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.003 g, 0.0029 mmol),
 10 2-dicilohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo 0.006 g, 0.012 mmol), terc-butóxido de sodio (0.029 g, 0.298 mmol) y dimetilamina (0.071 mL, 0.143 mmol, 2.0 M en THF) en tolueno (0.5 mL) en un recipiente de microondas de 10 mL e irradió a 110°C por 20 minutos (50 W). Se agregó un gran exceso de
 15 dimetilamina (2 mL, 4 mmol, 2.0 M en THF) e irradió a 110°C por 20 minutos. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se filtró a través de Celite. Se removió el solvente filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con
 20 hexanos/acetato de etilo (60:40), para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.037 g, 52%): ESI EM 594 (M+H).

25

Ejemplo 51

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



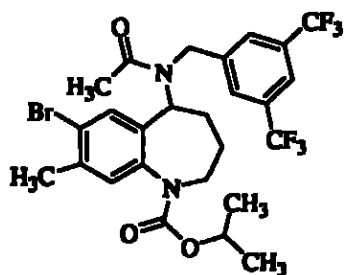
10 Se combinó isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.050 g, 0.079 mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (0.0014 g, 0.0015 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (0.002 g, 15 0.0047 mmol), carbonato de cesio (0.039 g, 0.119 mmol) y metanol (0.016 mL, 0.397 mmol) en tolueno (1 mL) en un tubo sellado y se calentó a 110°C por 24 horas. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se filtró a través de Celite. Se removi6 el solvente filtrado bajo presión 20 reducida y se purific6 primero el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.017 g, 37%): ESI EM 581 (M+H).

25

316
315**Ejemplo 52**

Isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato

5



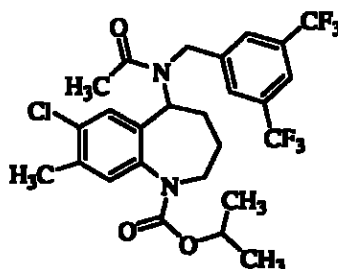
Se agregó bromo (0.016 mL, 0.303 mmol) por goteo a una solución de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.153 g, 0.288 mmol) en ácido glacial acético (2.8 mL) y se calentó a 50°C bajo nitrógeno por 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y tiosulfato de sodio acuoso al 10% (50 mL), después se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (=0.176 g, >99%): ESI EM 609 (M+H).

20

Ejemplo 53

Isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-cloro-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato

25



5

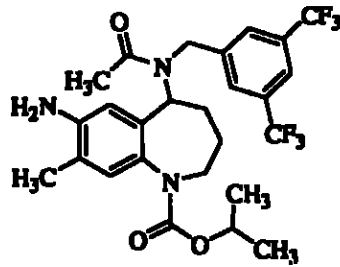
Se irradió una suspensión de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.052 g, 0.087 mmol) y cloruro de cobre(I) (0.013 g, 0.130 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.35 mL) en un recipiente de microondas de 10 mL a 160°C por 20 minutos (110 W). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (2 x 40 mL) y salmuera (25 mL), después se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y removi6 el solvente bajo presión reducida. El material crudo fue primero purificado usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.014 g, 29%): ESI EM 565 (M+H).

20

Ejemplo 54

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-amino-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

25



5

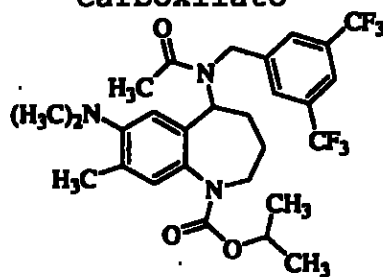
Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 26, en donde se reemplaza isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26, Etapas 1-2 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. CI EM 546 (M+H).

Ejemplo 55

Isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-dimetilamino-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-

20

carboxilato



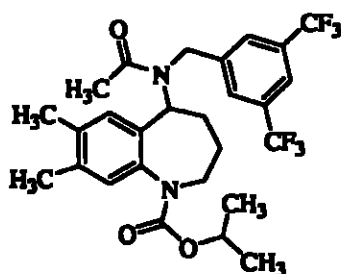
25

Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 50, en donde se reemplazó isopropil-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con isopropil-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-7-bromo-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-8-cloro-7-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. ESI EM m/z 574 (M+H).

Ejemplo 56

Isopropil-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-7,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato

15



20

Se

combinó

isopropil-5-[acetil-(3,5-

bis(trifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-metil-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (0.058 g, 0.095 mmol),

ácido metilborónico (0.011 g, 0.190 mmol), acetato de paladio

(0.0009 g, 0.004 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-

25 dimetoxibifenilo (0.0036 g, 0.0087 mmol) y monohidrato de

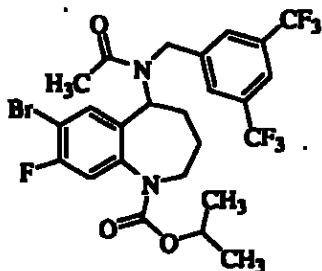
fosfato de potasio (0.044 g, 0.190 mmol) en tolueno (2 mL) y se calentó en un tubo sellado a 100°C por 24 horas. Se diluyó la mezcla enfriada con acetato de etilo (30 mL) y se filtró a través de Celite. Se removi6 el solvente filtrado bajo presión reducida y se purific6 el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (60:40), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.020 g, 38%): ESI EM 545 (M+H).

10

Ejemplo 57

Isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato

15



Este compuesto se prepar6 utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 56, en donde se reemplaz6 isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56 para la síntesis de isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-

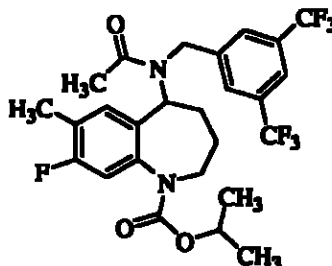
bromo-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato.

ESI EM 613 (M+H).

Ejemplo 58

5 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-fluoro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

10



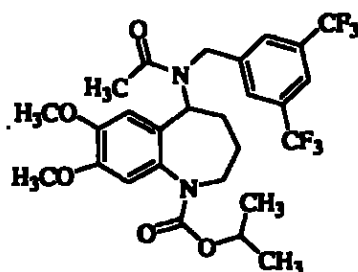
Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 56, en donde se reemplazó
15 isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56 para
20 la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. ESI EM 549 (M+H).

25

Ejemplo 59

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7,8-dimetoxi-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

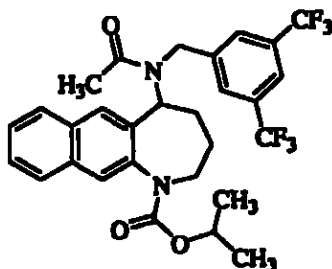
5



Este compuesto se preparó utilizando la misma
10 metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó
éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 2-amino-4,5,-
dimetoxibenzoato de metilo, siguiendo el procedimiento del
Ejemplo 1, Etapas 1-8, para la síntesis de éster isopropílico
del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-
15 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. CI EM 577
(M+H).

Ejemplo 60

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-
20 tetrahidro-nafto[2,3-b]azepin-1-carboxilato de isopropilo



25

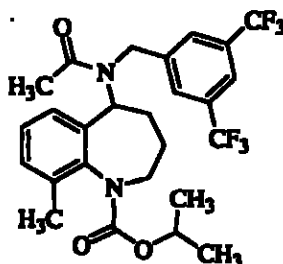
Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 3-amino-naftalen-2-carboxilato de metilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8 para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. CI EM 567 (M+H).

10

Ejemplo 61

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

15



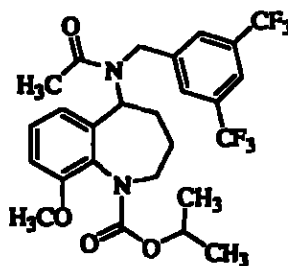
Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 2-amino-3-metilbenzoato de metilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8 para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. CI EM 531 (M+H).

323/4

Ejemplo 62

5- [acetil- (3,5-bistrifluorometilbencil) amino] -9-metoxi-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

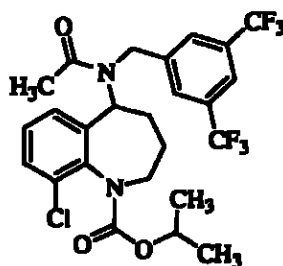
5



Este compuesto se preparó utilizando la misma
10 metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó
éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 2-amino-3-
metoxibenzoato de metilo siguiendo el procedimiento del
Ejemplo 1, Etapas 1-8 para la síntesis de éster isopropílico
del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino]-
15 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. CI EM 547
(M+H) .

Ejemplo 63

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil) amino] -9-cloro-
20 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo



25

725
32A

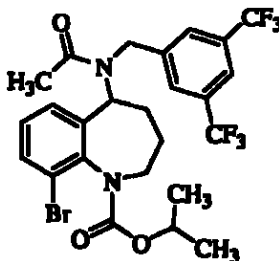
Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 2-amino-3-clorobenzoato de metilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8 para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. CI EM 551 (M+H).

10

Ejemplo 64

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

15

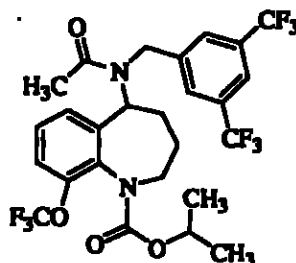


Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 2-amino-3-bromobenzoato de metilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8 para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. CI EM 595 (M+H).

Ejemplo 65

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



10

Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 2-amino-3-trifluorometoxibenzoato de metilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8, para la síntesis del éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. CI EM 601 (M+H).

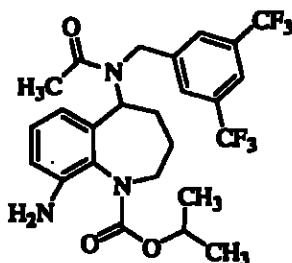
15

Ejemplo 66

20

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

25

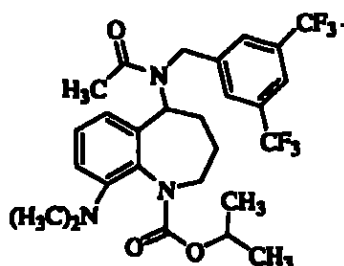


Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 26, en donde se reemplazó isopropil-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con 5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-9-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26, Etapas 1-2, para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. CI EM 532 (M+H).

Ejemplo 67

5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-9-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

15



B28
327

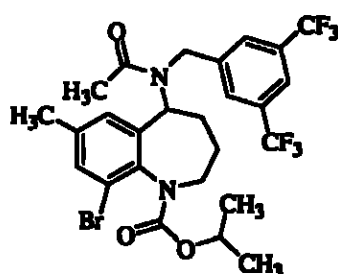
siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-8-cloro-7-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. CI EM 560 (M+H).

5

Ejemplo 68

5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-9-bromo-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

10



15

Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde se reemplazó éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoato de metilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas 1-8, para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. ESI EM 609 (M+H).

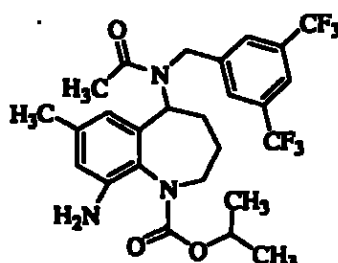
20

25

Ejemplo 69

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-amino-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

5



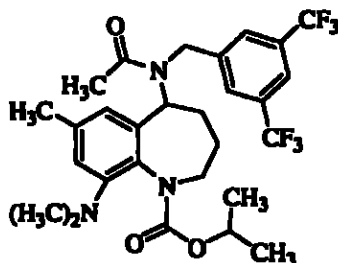
10 Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 26, en donde se reemplazó isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-bromo-7-metil-
15 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26, Etapas 1-2 para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. CI EM 546 (M+H).

20

Ejemplo 70

5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)-amino]-9-dimetilamino-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

25



5

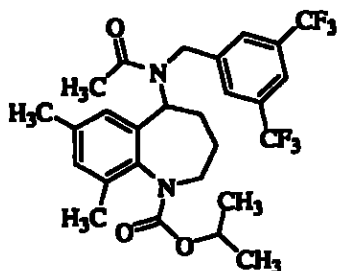
Este compuesto se preparó utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 51, en donde se reemplazó isopropil-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometilbencil)amino)-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con 5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometilbencil)amino)-9-bromo-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51, para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometilbencil)amino)-8-cloro-7-dimetilamino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. CI EM 574 (M+H).

15

Ejemplo 71

5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometilbencil)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo

20



25

Este compuesto se preparó utilizando la misma

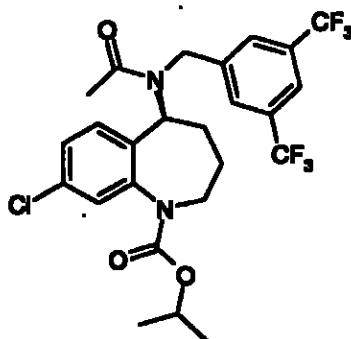
metodología descrita en el Ejemplo 56, en donde se reemplazó isopropil-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato con 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-bromo-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56, para la síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo. ESI EM 545 (M+H).

10

Ejemplo 72

Éster isopropílico del ácido (S)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (isómero 1)

15



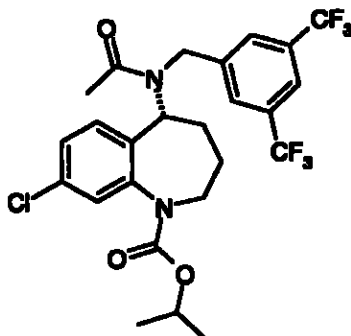
20

Se obtuvo el compuesto del título por resolución quiral del Ejemplo 3 en una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 40% propan-2-ol en heptano, R_f = 2.72 min, longitud de onda: 225 nm. EE = 100%. EM (ES+): 551 (M+H).

25

Ejemplo 73

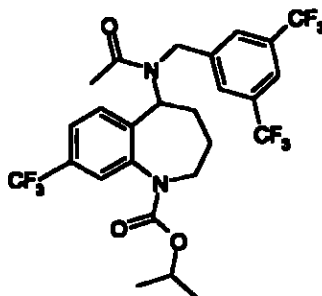
Éster isopropílico del ácido (R)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título por resolución quiral del Ejemplo 3 en una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 40% propan-2-ol en heptano, $R_f = 3.74$ min, longitud de onda: 225 nm. EE = 100%. EM (ES⁺): 551 (M+H).

Ejemplo 74

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico en el Ejemplo 1, etapa 1. EM (ES+): 585 (M+H).

Preparación de éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico

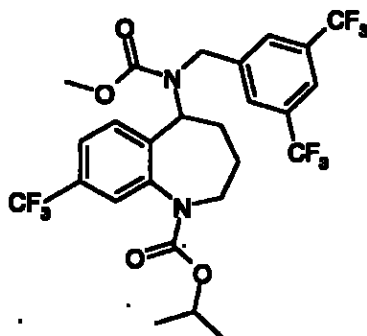
Una solución de ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (9.15 g, 44.6 mmol) en THF/MeOH (300 ml/75.0 ml), se trató con trimetilsilildiazonio metano (2.00 M en hexano, 23.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente por una hora. La reacción se enfrió rápidamente por ácido acético (3.00 ml). El solvente se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-10% en hexano, para proporcionar 8.55 g (88%) de cristalino blanco del compuesto del título. La estructura se confirmó por ^1H RMN.

20

Ejemplo 75

Éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-bistrifluorometilbencil)metoxycarbonil-amino]-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

25



5

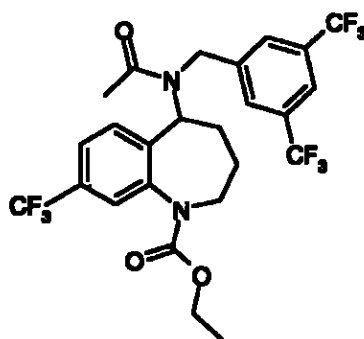
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico en el Ejemplo 1, etapa 1, así como también reemplazando anhídrido acético con cloroformiato de metilo en el Ejemplo 1, Etapa 8. EM (ES+): 601 (M+H).

15

Ejemplo 76

Éster etílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-trifluorometil-2,3,4,5tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

20



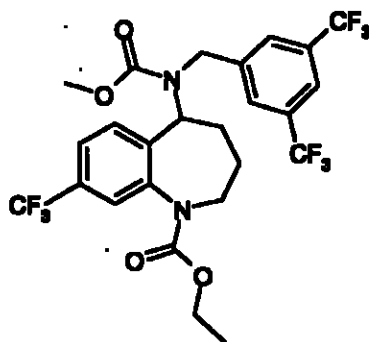
25

Los compuestos del título se prepararon siguiendo

los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzoico en el Ejemplo 1, etapa 1, así como también reemplazando isopropilcloroformiato con cloroformiato de etilo en el Ejemplo 1, Etapa 6. EM (ES+): 571 (M+H).

Ejemplo 77

Éster etílico del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

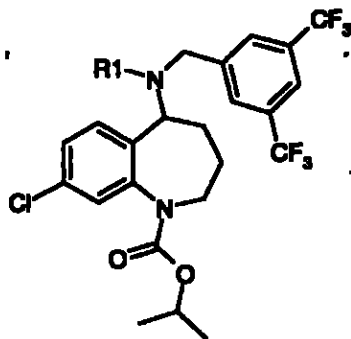


Los compuestos del título se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico en el Ejemplo 1, etapa 1; reemplazando isopropilcloroformiato con cloroformiato de etilo en el Ejemplo 1, Etapa 6; así como también reemplazando anhídrido acético con cloroformiato de metilo en el Ejemplo 1, Etapa 8. EM (ES+): 587 (M+H).

336
335

Los siguientes Ejemplos 78-82, fueron preparados utilizando la misma metodología descrita en el Ejemplo 1, en donde R1 es variable y se introduce por reemplazo de anhídrido acético con reactivos alternativos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 8 para la síntesis del éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico.

10



15

Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 78	Cloruro de propionilo	Propionilo	565 (M+H)
Ejemplo 79	Anhídrido trifluoracético	2,2,2-trifluoroacetilo	605 (M+H)
Ejemplo 80	Cloroformiato de etilo	Etoxicarbonilo	581 (M+H)
Ejemplo 81	Cloroformiato de isopropilo	Isopropoxi-carbonilo	595 (M+H)
Ejemplo 82	Isocianato de etilo	3-etil-ureido	580 (M+H)

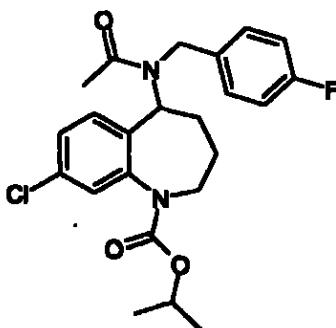
20

25

Ejemplo 83

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(4-fluoro-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

5



10 Etapa 1. Preparación de éster isopropílico del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 de la etapa 1 a la etapa 6, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-15 benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-clorobenzoico en el Ejemplo 1, etapa 1. EM (ES+): 282 (M+H).

Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido 8-cloro-5-hidroxiimino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

20 A una solución de éster isopropílico del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (3.40 g, 12.1 mmol) en EtOH/H₂O (96.0 ml/24.0 ml), se agregó clorhidrato de hidroxilamina (8.39 g, 121 mmol), seguido por acetato de sodio (9.93 g, 121 mmole). La reacción se calentó 25 a 60°C por 3 horas. La mezcla se dividió entre acetato de

338
333

etilo (100 ml) y 1.00N de HCl (100 ml). Después las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más acetato (2x100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (ac.), y seguido por salmuera (2x200 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para dar el producto crudo (3.45 g, 96%), el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES⁺):297 (M+H).

Etapa 3. Preparación de éster isopropílico del ácido 5-amino-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

A una mezcla de éster isopropílico del ácido 8-cloro-5-hidroxiimino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (3.33 g, 11.2 mmol) y MoO₃ (2.45 g, 17.0 mmol) en MeOH (50.0 ml), se agregó una solución de borohidruro de sodio (2.13 g, 56.2 mmol) en DMF (50.0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó NaOH 2.0N (ac) (100 ml). Lo precipitado se removió por filtración, y lo filtrado se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x500 ml). Secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron a 100 ml, el cual entonces se trató con HCl 4.0N en dioxano (3.50 ml). La remoción de solventes in vacuo dio un sólido blanco, el cual se lavó con éter etílico y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato (2.87 g, 80%). EM (ES⁺): 283 (M+H).

338
339

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del ácido 8-cloro-5-(4-fluoro-bencilamino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico.

A una solución de clorhidrato de éster isopropílico del ácido 5-amino-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (0.100 g, 0.313 mmol) en DMF/HOAc (3.00 ml/0.300 ml), se agregó 4-fluoro-benzaldehído (0.0388 g, 0.313 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.265 g, 1.25 mmol) en una porción y la reacción se continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (10.0 ml) y Na₂SO₄ saturado (ac.) (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 x 10.0 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para proporcionar el producto crudo (0.147 g, 100%), el cual se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES+): 391 (M+H).

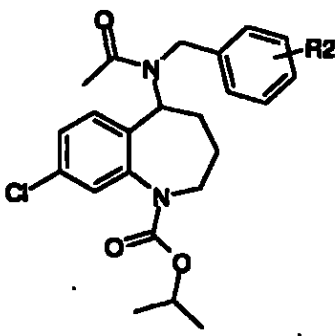
Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(4-fluoro-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo procedimientos descritos en el Ejemplo 1 Etapa 8. EM (ES+): 433 (M+H).

340
334

Se prepararon los siguientes Ejemplos 83-100 utilizando esta misma metodología descrita en el Ejemplo 61, en la cual, R2 es variable y se introduce por reemplazo de 4-fluoro-benzaldehído con reactivos alternativos, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 61, Etapa 4, para la síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(4-fluoro-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico.

10



15

Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 83	4-trifluorometil-benzaldehído	4-trifluorometil-bencilo	483 (M+H)
Ejemplo 84	4-trifluorometoxi-benzaldehído	4-trifluorometoxi-bencilo	499 (M+H)
Ejemplo 85	3-trifluorometil-bencilo	3-trifluorometil-bencilo	483 (M+H)
Ejemplo 86	3,5-dimetoxi-benzaldehído	3,5-dimetoxi-bencilo	475 (M+H)
Ejemplo 87	3,5-dibromo-benzaldehído	3,5-dibromo-bencilo	571, 573 (M+H)
Ejemplo 88	3,5-dimetil-benzaldehído	3,5,-dimetil-bencilo	443 (M+H)

20

25

34/340

5

10

15

20

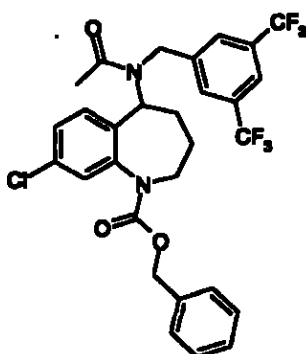
Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 89	3,5-dicloro-benzaldehído	3,5-dicloro-bencilo	483,485 (M+H)
Ejemplo 90	3,5-difluoro-benzaldehído	3,5-difluoro-bencilo	451 (M+H)
Ejemplo 91	3-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído	3-fluoro-5-trifluorometil-bencilo	501 (M+H)
Ejemplo 92	2,4-bis-trifluorometil-benzaldehído	2,4-bis-trifluorometil-bencilo	550 (M+H)
Ejemplo 93	4-fluoro-2-trifluorometil-benzaldehído	4-fluoro-2-trifluorometil-bencilo	501 (M+H)
Ejemplo 94	2-fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído	2-fluoro-4-trifluorometil-bencilo	501 (M+H)
Ejemplo 95	4-fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído	4-fluoro-3-trifluorometil-bencilo	501 (M+H)
Ejemplo 96	3-fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído	3-fluoro-4-trifluorometil-bencilo	501 (M+H)
Ejemplo 97	4-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído	4-cloro-3-trifluorometil-bencilo	517,519 (M+H)
Ejemplo 98	2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído	2-cloro-5-trifluorometil-bencilo	517,519 (M+H)
Ejemplo 99	2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído	2-fluoro-5-trifluorometil-bencilo	501 (M+H)
Ejemplo 100	5-fluoro-2-trifluorometil-benzaldehído	5-fluoro-2-trifluorometil-bencilo	501 (M+H)

25

Ejemplo 101

Éster bencílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

5



10

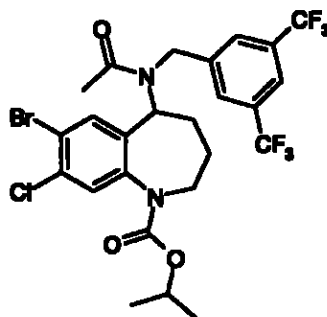
Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-cloro-benzoico en el Ejemplo 1, etapa 1, así como también, reemplazando cloroformiato de isopropilo con cloroformiato de bencilo en el Ejemplo 1, Etapa 6. EM (ES+): 599 (M+H).

Ejemplo 102

20

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

25



5

Etapa 1. Preparación de éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-4-cloro-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-4-clorobenzoico (1.85 g, 10.0 mmole) en HOAc (20.0 ml), se
10 inyectó bromo (0.512 ml, 10.0 mmole) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. La mezcla se diluyó con éter etílico (200 ml) y después los solventes se decantaron. El residuo se dividió entre acetato de etilo (200
15 ml) y 0.100N de NaOH (ac.) (200 ml). Después que se separaron las dos capas, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró para proporcionar el producto crudo (2.08 g, 78%), el cual se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES+). 264, 266 (M+H).

20

Etapa 2. Preparación de éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-isopropoxycarbonilamino-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-4-cloro-benzoico (2.08 g, 7.86 mmol) y piridina (1.91
25 ml, 23.6 mmol) en diclorometano (75.0 ml), se agregó 1.00N de

isopropilcloroformiato en tolueno por goteo. La mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con 0.500N de HCl(ac) (100ml), y salmuera (3x100 ml), después se secó (Na_2SO_4) y concentró a un aceite. La purificación por
5 cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluente, 0-10% de acetato de etilo en hexanos), proporcionó éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-isopropoxycarbonilamino-benzoico (2.53 g, 92%) como un material cristalino blanco. EM (ES+): 350, 352 (M+H).

10

Etapa 3. Preparación de éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-[isopropoxycarbonil-(3-metoxycarbonil-propil)-amino]benzoico

A una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-4-
15 cloro-2-isopropoxycarbonilamino-benzoico (2.52 g, 7.19 mmol) y carbonato de cesio (4.68 g, 14.4 mmol) en DMF (35 ml) bajo nitrógeno, se agregó 4-bromobutirato de metilo (2.60 g, 14.4 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a 60°C por 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla
20 se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y después se lavó con HCl 0.1N (ac.) (100 ml) y salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluente 0-20% en acetato de etilo en hexanos),
25 proporcionó éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-

[isopropoxycarbonil-(3-metoxycarbonil-propil)-amino]-benzoico
(2.78 g, 86%) como un aceite. EM (ES+): 450, 452 (M+H).

Etapa 4. Preparación de éster metílico del ácido 7-bromo-
5 cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1,4-
dicarboxílico

A una mezcla calentada de t-butóxido de potasio
(1.27 g, 11.3 mmol) en tolueno (50 ml) a 70°C, se agregó una
solución de éster metílico del ácido 5-bromo-4-cloro-2-
10 [isopropoxycarbonil-(3-metoxycarbonil-propil)-amino]-benzoico
(2.55 g, 5.66 mmol) en tolueno (50.0 ml), durante 30 minutos.
Después que la adición se completó, la mezcla se enfrió a
temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100
ml), y después se lavó con 1.00N de HCl(ac.) (120 ml) y
15 salmuera (3x120 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y
concentró bajo presión reducida. La purificación por
cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de
eluente, 0-15% de acetato de etilo en hexanos), proporcionó
éster metílico del ácido 7-bromo-8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-
20 tetrahidro-benzo[b]azepin-1,4-carboxílico (1.46 g, 62%) como
un aceite. EM (ES+): 418, 420 (M+H).

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido 7-bromo-
8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

25 Una mezcla de éster 4-metílico de 1-isopropil éster

346
345

del ácido 7-bromo-8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1,4-carboxílico (1.43 g, 3.42 mmol) en HOAc (30.0 ml), HCl concentrado (9.00 ml) y agua (3.00 ml), se calentó a 100°C por 4 horas y después se enfrió
5 descendientemente a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y NaHCO₃ saturado (ac.) (100 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (20.0 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con
10 salmuera (3x120 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El material obtenido se sometió a las condiciones descritas en la etapa 2 para proporcionar éster isopropílico del ácido 7-bromo-8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (0.990 g, 80%) como
15 un sólido blanco. EM (ES+): 360, 362 (M+H).

Etapla 6. Preparación de éster isopropílico del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

20 Una mezcla de éster isopropílico del ácido 7-bromo-8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (0.98 g, 2.72 mmole), 3,5-bistrifluorometilbencilamina (0.682 g, 2.72 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1.00 ml, 3.26 mol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se
25 agregó cianoborohidruro de sodio (0.684 g, 10.9 mmol) en MeOH

347
36

(20.0 ml) y la reacción se continuó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (50.0 ml) y agua (50.0 ml). Lo precipitado se removi6 por filtraci6n. La capa acuosa se extrajo con m6s acetato de etilo (2 x 50.0 ml). Los org6nicos combinados se lavaron con salmuera (3x 150 ml). Se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron para dar el producto crudo (1.47 g, 88%), el cual se us6 directamente en la siguiente etapa sin purificaci6n adicional. EM (ES+): 587, 589 (M+H).

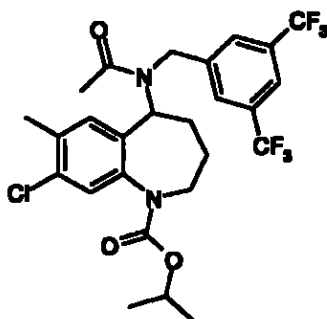
10

Etapa 7. Preparaci6n de 6ster isoprop6lico del 6cido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbox6lico (2312873)

Una mezcla de 6ster isoprop6lico del 6cido 5-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbox6lico (1.40 g, 2.38 mmol), y piridina (5.00 ml), se trat6 con anh6rido ac6tico (5.00 ml) v6a adici6n por goteo. La mezcla se agit6 a temperatura ambiente durante la noche y se diluy6 con acetato de etilo (50.0 ml), se lav6 con HCl 1.00 N (2x50.0 ml) y salmuera (3x150 ml). Se sec6 sobre Na₂SO₄, filtr6 y concentr6. La purificaci6n por cromatograf6a en gel de s6lice (gradiente de eluente 0-40% de acetato de etilo en hexano), proporcion6 el compuesto del t6tulo (1.28 g, 85%) como un s6lido espumoso blanco. ES (ES+): 629, 631 (M+H).

348
347**Ejemplo 103**

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico



10

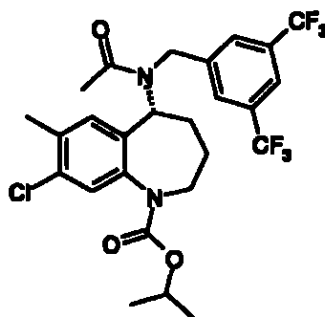
Una mezcla de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (0.118 g, 0.187 mmol), ácido metilborónico (0.0340 g, 0.561 mmol) y fluoruro de cesio (0.0990 mg, 0.655 mmol) en dioxano (2.00 ml), se purgó con nitrógeno por 10 minutos. A esto se agregó PdCl₂(dppf) (0.0240 g) en una porción. La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El sólido se removi6 por filtraci6n, se lav6 con acetato de etilo (30.0 ml) y lo filtrado se concentr6 *in vacuo*. La purificaci6n por cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente, 0-35% de acetato de etilo en hexano), proporcion6 el compuesto del título (0.0820 g, 77%) como un sólido espumoso blanco. EM (ES⁺): 565 (M+H).

25

349
398**Ejemplo 104**

Éster isopropílico del ácido (R)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

5



10

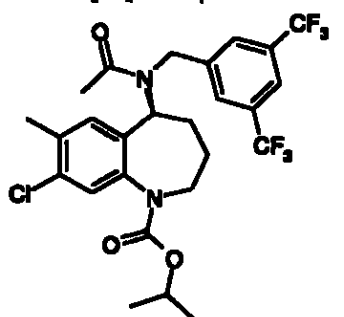
El compuesto del título se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 103 en una columna Chiracel OD-H (0.46 x 250 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 5% de alcohol 3A en heptano, R_f = 6.54 min, longitud de onda: 220 nm. EE = 98.0%. EM (ES+): 564 (M+H).

15

Ejemplo 105

Éster isopropílico del ácido (S)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

20



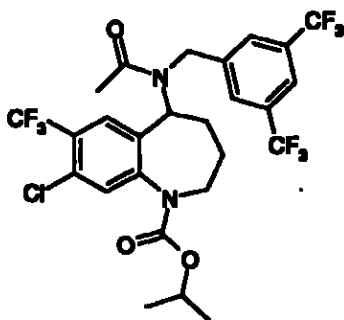
25

350
3A

El compuesto del título se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 103 en una columna Chiracel OD-H (0.46 x 250 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 5% de alcohol 3A en heptano, R_f = 7.554 min, longitud de onda: 220 nm. EE = 99.5%. EM (ES+): 551 (M+H).

Ejemplo 106

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico



15

A una mezcla calentada de éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (Ejemplo 48) (0.335 g, 0.532 mmol) y CuI (0.101 mg, 0.532 mmol) en DMF (5.00 ml)/HMPA (1.00 ml) a 80°C, se agregó difluoroacetato de fluorosulfonilo (0.410 ml, 3.19 mmol). La reacción se continuó a 80°C por una hora. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (50.0 ml) y salmuera (50.0). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x150 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. La purificación por

357
350

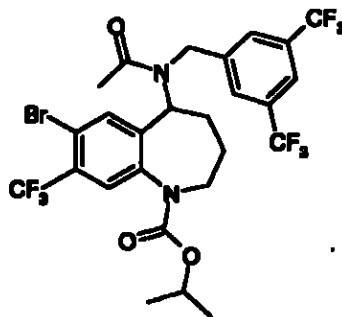
cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluente, 0-35% de acetato de etilo en hexanos), proporcionó el compuesto del título (0.00520 g, 1.6%) como un sólido blanco. EM (ES+): 619 (M+H).

5

Ejemplo 107

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

10



15

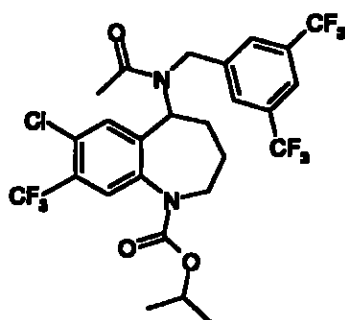
Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-4-clorobenzoico con éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico. EM (ES+): 663, 665 (M+H).

20

Ejemplo 108

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-cloro-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

25



5

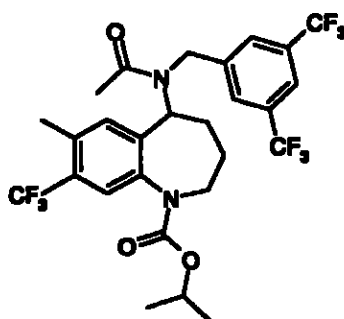
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, reemplazando éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. EM (ES+): 619 (M+H).

15

Ejemplo 109

Éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-bistrifluorometilbencil)metoxycarbonil-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

20



25

383
5

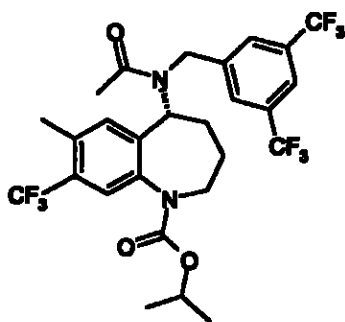
Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 103, reemplazando éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (Ejemplo 103) con éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. EM (ES+): 599 (M+H).

10

Ejemplo 110

Éster isopropílico del ácido (R)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

15



20

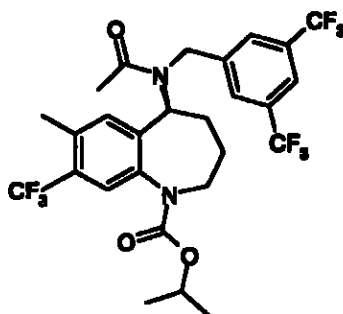
Se obtuvo el compuesto del título por resolución quiral del Ejemplo 109 en una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 10% propan-2-ol en heptano, R_f = 2.88 min, longitud de onda: 225 nm. EE = 100%. EM (ES+): 599 (M+H).

25

384
33**Ejemplo 111**

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

5



10

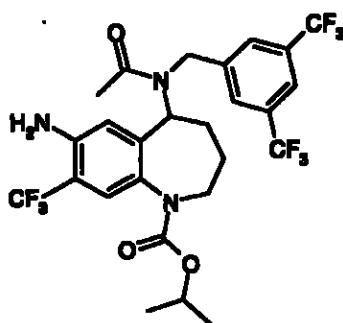
Se obtuvo el compuesto del título por resolución quiral del Ejemplo 109 en una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 10% propan-2-ol en heptano, R_t = 4.37 min, longitud de onda: 225 nm. EE = 100%. EM (ES⁺): 599 (M+H).

15

Ejemplo 112

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-amino-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

20



25

355
354

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 reemplazando éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-

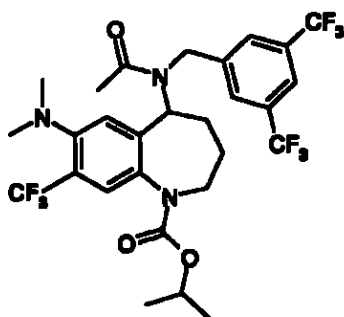
5 tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. EM (ES+): 600 (M+H).

10

Ejemplo 113

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-dimetilamino-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

15



20

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 34 reemplazando éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-amino-2,3,4,5-

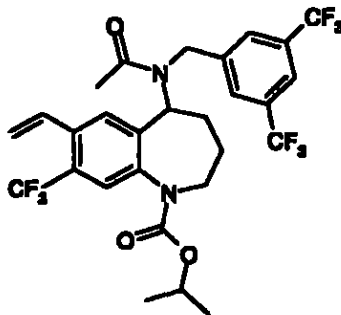
25 tetrahydrobenzo[b]azepin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-

amino-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. EM (ES+): 628 (M+H).

Ejemplo 114

5 Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

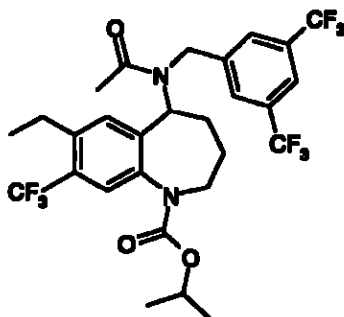
10



Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, reemplazando éster
15 isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-
20 carboxílico (Ejemplo 107). EM (ES+): 611 (M+H).

Ejemplo 115

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-etil-8-trifluorometil-
25 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico



5

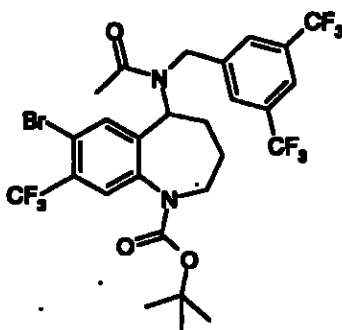
Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 33, reemplazando éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-vinil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-trifluorometil-7-vinil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. EM (ES+): 613 (M+H).

15

Ejemplo 116

Éster terc-butílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

20



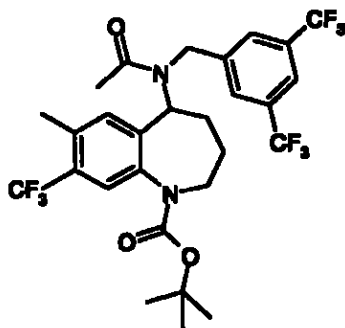
25

355
357

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico con éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-4-trifluorometil-benzoico en la etapa 1. EM (ES+): 677, 679 (M+H).

Ejemplo 117

Éster terc-butílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

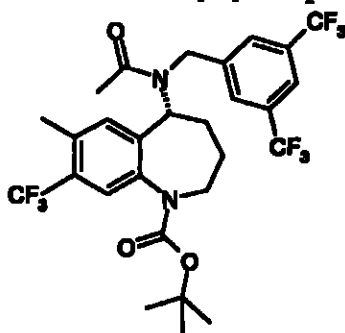


Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 109, reemplazando éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico con éster terc-butílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-bromo-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico. EM (ES-): 611 (M-H).

359
358**Ejemplo 118**

Éster terc-butílico del ácido (R)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

5



10

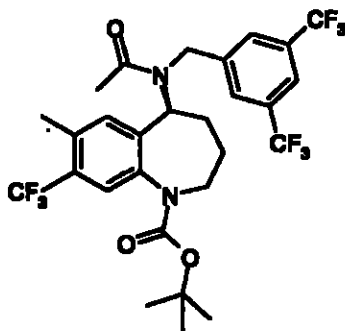
Se obtuvo el compuesto por resolución quiral del Ejemplo 117 en una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 10% propan-2-ol en heptano, R_f = 2.54 min, longitud de onda: 225 nm. EE = 100%. EM (ES⁺): 611 (M+H).

15

Ejemplo 119

Éster terc-butílico del ácido (S)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

20



25

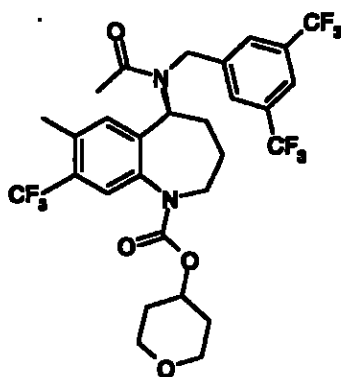
Se obtuvo el compuesto por resolución quiral del Ejemplo 117 en una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 150 mm), velocidad de flujo: 1.0 ml/min, solventes: 10% propan-2-ol en heptano, R_f = 3.24 min, longitud de onda: 225 nm. EE = 100%.

5 EM (ES+): 611 (M+H).

Ejemplo 120

Éster tetrahidro-piran-4-ilo del ácido (S)-5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-

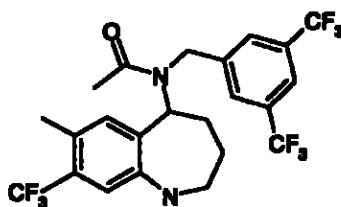
10 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico



15

Etapa 1. Preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

20 benzo[b]azepin-5-il)-acetamida



25

36/
300

Una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (0.920 g, 1.50 mmol) (Ejemplo 110) en 1:1 de TFA/DCM (10.0 ml), se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Los solventes se evaporaron en una evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluente, 0-30% de acetato de etilo en hexanos), proporcionó el compuesto del título (0.736 g, 96%) como un sólido blanco.

10 EM (ES+): 513 (M+H).

Etapa 2. Preparación de éster tetrahydro-piran-4-ilo del ácido (S)-5-[acetil-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-

15 carboxílico

A una mezcla de tetrahydro-piran-4-ol (0.0830 ml, 0.876 mmol) y di-isopropiletilamina (0.153 ml, 0.876 mmol) en DCM (2.00 ml) a 0°C, se agregó una solución de fosgeno en tolueno (0.384 ml, 0.730). La mezcla de reacción se agitó por

20 2 horas. Se le agregó N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (Etapa 1), seguida por piridina (0.059 ml, 0.730 mmol) y después se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x

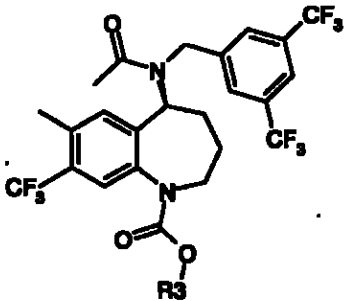
25 2.00 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y concentró, seguida por

3/2
761

purificación por cromatografía en gel de sílice. EM (ES+):
641 (M+H).

Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando
esta misma metodología descrita en el Ejemplo 120, en donde
R30 es variable y se introduce por reemplazo de tetrahidro-
piran-4-ol (Ejemplo 120, Etapa 2), con el alcohol
correspondiente.

10



15

Ejemplo #	Reactivo	R ¹	EM (ES+)
Ejemplo 121	Ciclobutanol	Ciclobutilo	627 (M+H)
Ejemplo 122	Ciclopentanol	Ciclopentilo	627 (M+H)

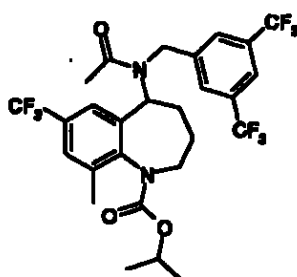
20

Ejemplo 123

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-
bistrifluorometilbencil)amino]-9-metil-7-trifluorometil-
2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

25

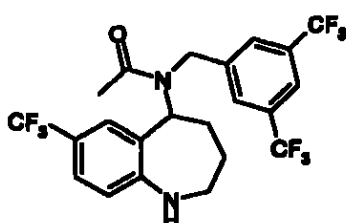
362



5

Etapa 1. Preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida

10

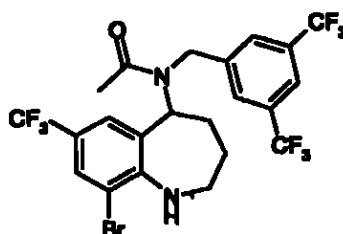


Se trató éster terc-butílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico (0.118 g, 0.197 mmol) con 1:1 de TFA/DCM (2.00 ml) a temperatura ambiente. La evaporación de los solventes proporcionó el compuesto del título, el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES+): 499 (M+H).

20

Etapa 2. Preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(9-bromo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-5-il)-acetamida

25

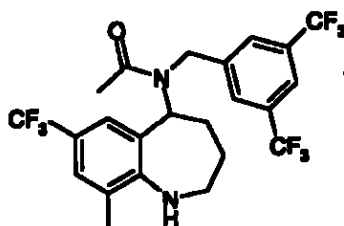


5

A una solución de la N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (0.0980 mg, 0.197 mmol) en
 10 HOAc (2.00 ml), se agregó bromuro (0.0106 ml, 0.207 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se removi6 el solvente en un evaporador rotatorio. La purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyente, 0-40% de acetato de etilo en hexano), proporcionó el compuesto
 15 del título (0.0850 mg, 75%). EM (ES+): 577, 579 (M+H).

Etapa 3. Preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(9-metil-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida

20



25

Una mezcla de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-

3/5
26A

(9-bromo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[H]azepin-5-il)-acetamida (0.0830 g, 0.144 mmol), ácido metilborónico (0.0260 g, 0.432 mmol) y fluoruro de cesio (0.0770 mg, 0.504 mmol) en dioxano (2.00 ml), se purgó con
5 nitrógeno por 10 minutos. Se agregó PdCl₂(dppf) (0.0170 g) en una porción. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. El sólido se removi6 por filtraci6n, se lav6 con acetato de etilo (30.0 ml) y lo filtrado se concentr6 *in vacuo*. La purificaci6n por cromatograf6a en gel de s6lice (eluyente de
10 gradiente, 0-40%, acetato de etilo en hexano), proporcion6 el compuesto del t6tulo (0.0460 g, 63%) como un s6lido blanco. EM (ES⁺): 513 (M+H).

Etapa 4. Preparaci6n del 6ster isoprop6lico del 6cido 5-
15 [acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-metil-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbox6lico

A una soluci6n de N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-N-(9-metil-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (0.0210 g, 0.0410 mmol) y
20 p6ridina (0.0100 ml, 0.123 mmol) en diclorometano (1.00 ml), se agreg6 1M de isopropilcloroformiato (soluci6n en tolueno) (0.120 ml), 0.123 mmol) por goteo. La mezcla se agit6 a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se
25 evaporaron en un rotoevaporador (evaporador giratorio). La

36/6

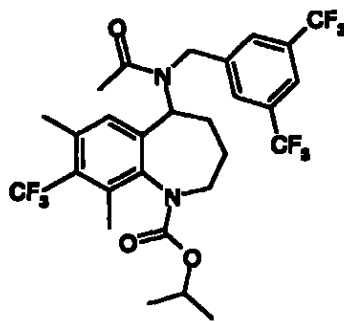
purificación por cromatografía en gel de sílice (eluente de gradiente, 0-30% de acetato de etilo en hexano), proporcionó el compuesto del título (0.0180 g, 72%) como un cristalino blanco. EM (ES+): 599 (M+H).

5

Ejemplo 124

Éster isopropílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7,9-dimetil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxílico

10



15

Se preparó el compuesto del título usando el método descrito en el **Ejemplo 123** reemplazando éster terc-butílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico con éster terc-butílico del ácido 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico en el **Ejemplo 117, etapa 1**.

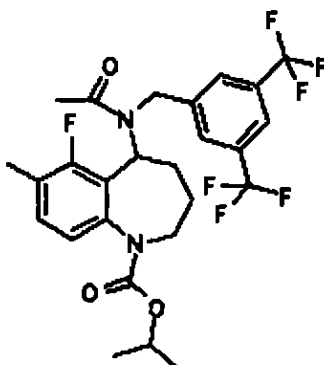
25

366

Ejemplo 125

Síntesis de Éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[cetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-fluoro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

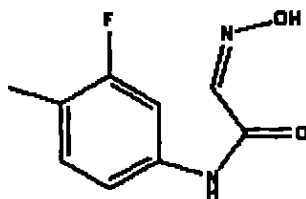
5



10

Etapa 1. Preparación de N-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-hidroxiimino-acetamida

15



A una solución de hidrato cloral (2.97 g, 17.98 mmol) y sulfato de sodio anhidro (15.20 g, 107 mmol) en agua (50 ml) se agregó una mezcla de sulfato de hidroxilamina (13.67 g, 83.23 mmol), 3-fluoro-4-metil-fenilamina (2 g, 15.98 mmol), ácido clorhídrico concentrado (1.67 ml) en agua (17 ml). La mezcla se calentó a 45°C por 2 horas y a 75°C por 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y lo sólido se filtró. Lo sólido se lavó con agua y éter de etilo.

Lo sólido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto

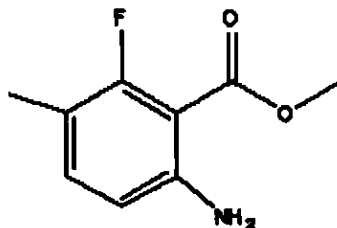
768
367

del título (2.96 g, 94%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.08 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 7.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 2.1$, 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.6$, 12.4 Hz, 1H), 10.18 (s, 1H), 12.11 (s, 1H). EM (ES $^-$): 195 (M-H).

5

Etapla 2. Preparación de Éster metílico del ácido 6-amino-2-fluoro-3-metil-benzoico

10



Se agregó N-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-hidroxiimino-acetamida (2.96 g, 15.10 mmol) en porciones pequeñas a 65°C a ácido sulfúrico concentrado (15 ml) y la mezcla se calentó a 80°C por 10 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua fría (100 ml) y se filtró lo precipitado y se lavó con agua. Lo sólido se secó para proporcionar 4-fluoro-5-metil-1H-indol-2,3-diona y 6-fluoro-5-metil-1H-indol-1,3-diona.

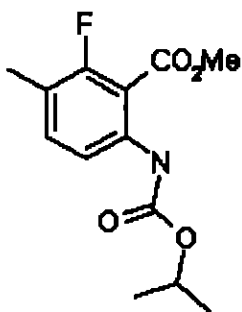
Se agregó una solución de peróxido de hidrógeno acuoso (4 ml) a una solución de la mezcla de isatina (2.70 g, 15.10 ml) en hidróxido de sodio 2N (30 ml) durante un periodo de 5 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó 1N de ácido clorhídrico a pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavó con salmuera, la

369
368

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se filtró y removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1), para proporcionar ácido 6-amino-2-fluoro-3-metil-benzoico y ácido 2-amino-4-fluoro-5-metil-benzoico (1.91% g, 75%).

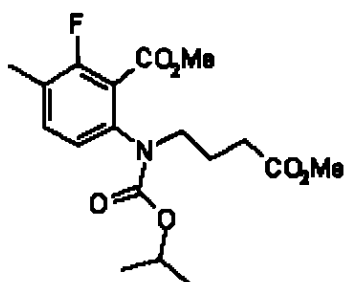
Se disolvió ácido 6-amino-2-fluoro-3-metil-benzoico y ácido 2-amino-4-fluoro-5-metil-benzoico (240 mg, 1.42 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y etanol (1 ml), y se agregó (trimetilsililo) diazometano (0.7 ml, 1.4 mmol, 2M en hexano) a temperatura ambiente y la soluci6n se agitó por 16 horas. El solvente se removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1), para proporcionar el compuesto del título (50 mg). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.39 (dd, $J = 0.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H). EM (ES $^+$): 184 (M+H).

Etapa 3. Preparaci6n de 6-fluoro-5-metil-2-isopropoxycarbonilaminobenzoato de metilo



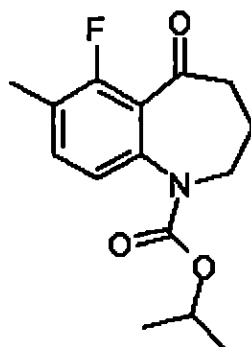
Se agregó cloroformiato de isopropilo (0.27 ml, 0.27 mmol, 1.0 M en tolueno) por goteo a una solución de 2-amino-6-fluoro-5-metilbenzoato de metilo (50 mg, 0.27 mmol) y piridina (0.055 ml, 0.68 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Se agregó 1N de HCl y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, El solvente se filtró y removió bajo presión reducida. Se filtró a través de un cartucho de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (8:1), para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 90%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.99 (septet, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.56 (br s, 1H); ES (ES+): 270 (M+H).

Etapa 4: Preparación de 6-fluoro-5-metil-2-[isopropoxycarbonil-(3-metoxycarbonilpropil)amino]benzoato de metilo



Se calentó una suspensión de 6-fluoro-5-metil-2-isopropoxycarbonilaminobenzoato de metilo (65 mg, 0.24 mmol), 4-bromobutirato de metilo (174 mg, 0.96 mmol) y carbonato de cesio (313 mg, 0.96 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.2 ml) bajo nitrógeno a 80°C por 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (5 ml). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, El solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (6:1), para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 75%): ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.11-1.28 (m, 6H), 1.85-2.04 (m, 2H), 2.29-2.46 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.87 (m, 1H), 6.90 (br d, 1H), 7.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H). ES (ES⁺): 370 (M+H).

Etapla 5: Preparación de 6-fluoro-7-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isoprolilo

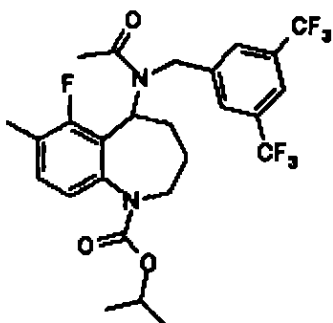


372
371

Se agregó una solución de 6-fluoro-5-metil-2-[isopropoxicarbonil-(3-metoxycarbonilpropil)amino]benzoato de metilo (66 mg, 0.18 mmol) en THF (3 mL) a una solución de terc-butóxido de potasio (0.36 ml, 0.36 mmol, 1M en THF) en THF (2.5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se agregó una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, El solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida para proporcionar 1-isopropil-4-metil-6-fluoro-7-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1,4-dicarboxilato (61 mg, 100% crudo). El carboxilato se disolvió (62 mg, 0.18 mmol) en DMSO (1.5 ml) y se agregó agua (1 gota) seguido por la adición de cloruro de litio (19 mg, 0.45 mmol) y la solución resultante se calentó a 160°C por 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El residuo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (8:1), para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 48% sobre dos etapas): EM (ES+): 280 (M+H).

Etapa 6. Preparación de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-6-fluoro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-Isopropilo

3723



5

Se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (23 mg, 0.095 mmol) seguido por isopropóxido de titanio (0.035 ml, 0.12 mmol) a 6-fluoro-7-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de isopropilo (24 mg, 0.086 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó por 2 días. El residuo se filtró sobre un cartucho de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (8:1) para proporcionar 5-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (34 mg, 79%). Se agregó metanol (1 ml) y óxido de platino (2 mg, 0.007 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 1 atmósfera a temperatura ambiente por 7 horas. Se filtró a través de celite y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar éster isopropílico del ácido 5-(3,5-Bis-trilfluorometil-bencilamino)-6-fluoro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (36 mg, cuantitativo). Se agregó anhídrido acético (0.1 ml, 1.07 mmol) por goteo a una suspensión de amina (36 mg, 0.071 mmol) y piridina (0.1 ml, 1.07 mmol) endiclorometano (0.5 ml) bajo

25

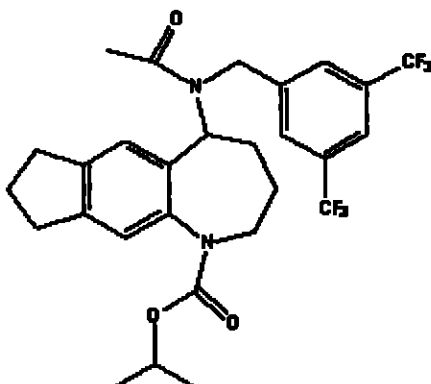
374
373

nitrógeno enfriado a 0°C. Después que la adición se completó, el baño enfriado se removió y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas.

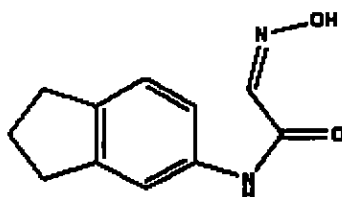
Se agregó 1N de ácido clorhídrico y se extrajo con 5 diclorometano (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, El solvente se filtró y removió bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (6:1), para proporcionar el compuesto del título (18 10 mg, 46%); EM (ES+): 549 (M+H).

Ejemplo 126

Síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)-9-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-15 1H-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico

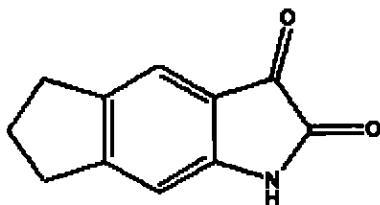


Etapa 1. Preparación de 2-hidroxiimino-N-indan-5-il-acetamida

375
37A

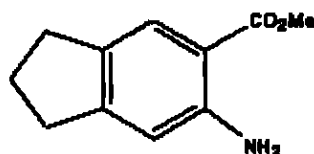
5 A una solución de hidrato cloral (5.56 g, 33.63 mmol) y sulfato de sodio anhidro (28.58 g, 201.20 mmol) en agua (90 ml) se agregó una mezcla de sulfato de hidroxilamina (25.63 g, 156.16 mmol), 5-aminoindano (4 g, 30.03 mmol), ácido clorhídrico concentrado (3.14 ml) en agua (30 ml). La
10 mezcla se calentó a 45°C por 1 hora y a 75°C por 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y lo sólido se filtró. Lo sólido se lavó con agua y éter de etilo. Lo sólido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (4.98 g, 81%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.90 (quintuplet, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 9.94 (s, 1H), 12.02 (s, 1H). EM (ES⁻): 203 (M-H).

Etapa 2: Preparación de 1,5,6,7-tetrahidro-1-aza-indacen-2,3-
20 diona



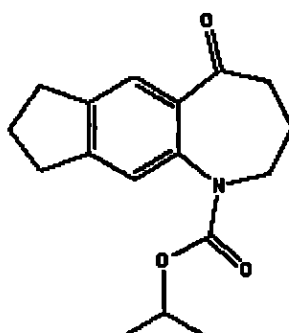
Se agregó 2-hidroxiimino-N-indan-5-il-acetamida (4.66 g, 22.84 mmol) en porciones pequeñas a 65°C a ácido sulfúrico concentrado (22 ml) y la mezcla se calentó a 80°C por 15 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente, se
5 vertió en agua fría (200 ml) y lo precipitado se filtró. Lo sólido se disolvió en etanol caliente y se dejó enfriar durante la noche. Lo precipitado se filtró y se lavó con éter de etilo. Lo sólido se secó para producir el compuesto del título (3.3 g, 77%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.98
10 (quintuplet, J = 7.7 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.28 (s, 1H). EM (ES⁻): 186 (M-H).

Etapas 3. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-
15 indan-5-carboxílico



Se agregó una solución de peróxido de hidrógeno
20 acuoso (3 ml) a una solución de 1,5,6,7-tetrahidro-1-aza-s-indacen-2,3-diona (2.18 g, 11.66 mmol) en 2 N de hidróxido de sodio (23 ml) durante un periodo de 5 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó 1N de ácido clorhídrico a pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo
25 (3 x 20 ml). Se lavó con salmuera, la capa orgánica se secó

Etapa 4. Preparación de Éster isopropílico del ácido 9-oxo-
15 2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-
carboxílico.



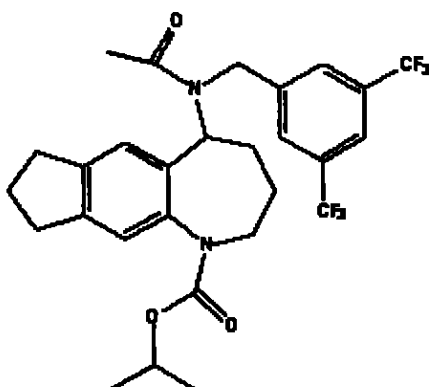
Se preparó el compuesto titulado siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-fluoro-7-
25 metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de

isopropilo (ejemplo 132, de la etapa 3 a 5) reemplazando 2-amino-6-fluoro-5-metilbenzoato de metilo con éster metílico del ácido 6-amino-indan-carboxílico en el ejemplo 132 etapa 3. EM (ES+): 288 (M+H).

5

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-9-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico

10



15

Se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (187 mg, 0.77 mmol) seguido por isopropóxido de titanio (835 mg, 2.94 mmol) a éster isopropílico del ácido 9-oxo-2,3,6,7,8,9-hexanidro-1H-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (200 mg, 0.7 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó por 3 días. Se agregó metanol (3 ml) y borohidruro de sodio (40 mg, 1.05 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 16 horas. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio. El residuo se filtró a través de celite y se lavó con

379
378

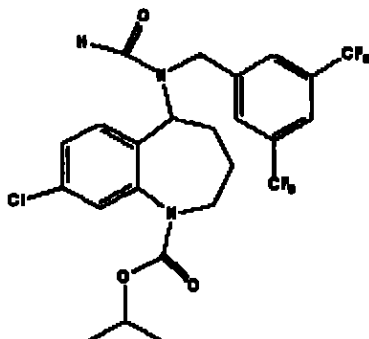
AcOEt. La capa orgánica se separó y lo acuoso se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El
5 residuo se purific6 por un cartucho de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 9:1, para proporcionar 6ster isopropílico del 6cido (+/-)-9-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (220 mg). Se agreg6
10 anhídrido acético (0.22 ml, 2.33 mmol) por goteo a una solución de la amina (80 mg, 0.155 mmol) y piridina (0.18 ml, 2.33 mmol) en diclorometano (1 ml). Se agit6 bajo nitr6geno a temperatura ambiente por 14 horas. Se agreg6 1M de 6cido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica
15 se sec6 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtr6 y removi6 el solvente bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cartucho de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1, para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 74%); EM (ES+): 579 (M+H+Na).

20

Ejemplo 127

Síntesis del 6ster isopropílico del 6cido (+/-)-5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-formil-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

25



5

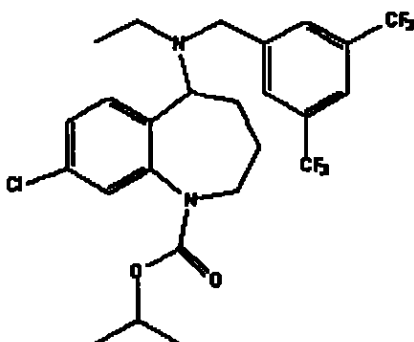
Se agregó anhídrido acético (0.22 ml, 2.34 mmol) y formiato de sodio (26 mg, 0.39 mmol) a una solución de éster isopropílico del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (véase ejemplo 3) (40 mg, 0.078 mmol) en ácido fórmico (0.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El residuo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (5:1), para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 64%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz, 100°C) δ 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.63-2.05 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.77-4.89 (m, 2 H) 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2 H), 7.80-7.86 (m, 3H), 8.46 (s, 1H). EM (ES⁺): 537 (M+H).

20

Ejemplo 128

Síntesis del éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-etil-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

25

3/8/
380

5

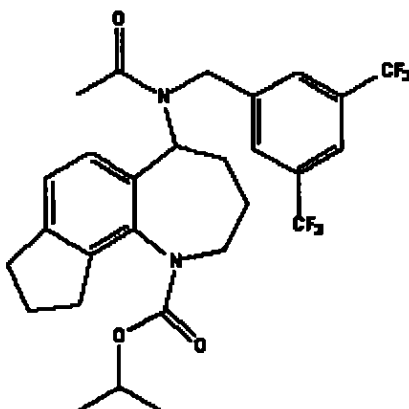
Se agregó ácido acético (0.05 ml, 0.078 mmol) y acetaldehído (34 mg, 0.78 mmol) a una solución de éste
10 isopropílico del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (véase ejemplo 3) (40 mg, 0.078 mmol) en dimetilformamida (1 ml). Se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (33 mg,
15 0.16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente removiό bajo presión reducida. El residuo se
20 sometió a cromatografía sobre un cartucho de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (10:1), para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 26%). EM (ES+): 537 (M+H).

25

382
381**Ejemplo 129**

Síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico

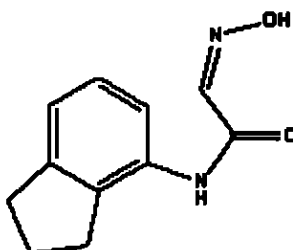
5



10

Etapa 1. Preparación de 2-hidroxiimino-N-indan-4-il-acetamida

15



A una solución de hidrato cloral (5.46 g, 33 mmol) y sulfato de sodio anhidro (25.6 g, 180 mmol) en agua (92 ml) se agregó una mezcla de sulfato de hidroxilamina (25.6 g, 156 mmol), 4-aminoindano (4 g, 30 mmol), ácido clorhídrico concentrado (3.1 ml) en agua (30.8 ml). La mezcla se calentó hasta 45°C por 90 minutos, a 52°C durante 45 minutos y a 75°C por 60 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y lo sólido se filtró. Lo sólido se lavó con agua y hexano. Lo sólido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del

20

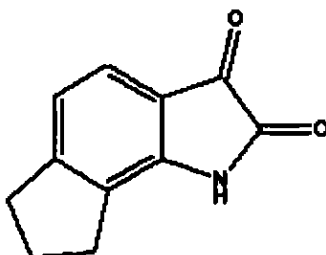
25

3/53
382

título (5.54 g, 90%). EM (ES-): 203 (M-H).

Etapa 2. Preparación de 1,6,7,8-Tetrahidro-1-aza-as-indacen-2,3-diona

5

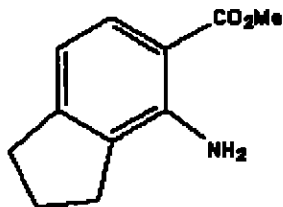


10 Se agregó 2-hidroxiimino-N-indan-4-il-acetamida
(5.54 g, 27.1 mmol) en porciones pequeñas a 80°C a ácido
metansulfónico (21 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura
por 25 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió
en agua helada y lo precipitado se filtró. Lo sólido se
15 disolvió en 1N de NaOH caliente, y se neutralizó con ácido
acético. Lo sólido resultante se filtró y lo filtrado se
acidificó con HCl concentrado. Lo precipitado se filtró y se
lavó con agua. Lo sólido se secó para proporcionar el
compuesto del título (3.80 g, 72%). EM (ES-): 186 (M-H).

20

Etapa 3. Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-
indan-5-carboxílico

25

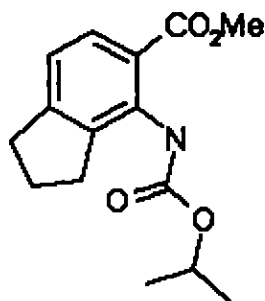


5 Se agregó peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5
ml) en agua (44 ml) a una solución de 1,6,7,8-tetrahidro-1-
aza-as-idacen-2,3-diona (3.80 mg, 20.3 mmol) e hidróxido de
sodio (5.03 g, 126 mmol) en agua (97 ml) durante un periodo
de 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por
10 1 hora. Se aciduló con ácido clorhídrico 1N, lo sólido se
filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 4-
amino-indan-5-carboxílico (3.13 g, 87%). Se disolvió ácido 4-
amino-indan-5-carboxílico (3.07 g, 17.3 mmol) en acetato de
etilo (87 ml) y etanol (87 ml) y se agregó
15 (trimetilsilil)diazometano (17.3 ml, 34.6 mmol), 2M en
hexanos) a temperatura ambiente y la solución se agitó por 1
hora. El solvente se removió bajo presión reducida. El
residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo
con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto
20 del título (2.50 g, 76%). ¹H RMN (MeOD, 300 MHz) δ 2.12
(quintuplet, J = 7.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89
(t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H),
7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H). EM (ES+): 192 (M+H).

783
384

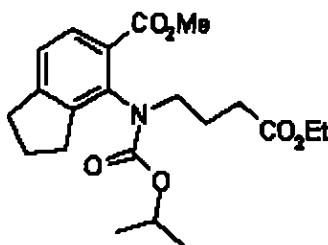
Etapa 4. Preparación de éster metílico del ácido 4-Isopropoxycarbonilamino-indan-5-carboxílico.

5



Se agregó cloroformiato de isopropilo (2.22 ml, 2.22 mmol, 1.0M en tolueno) por goteo a una solución de éster metílico del ácido 4-amino-indan-5-carboxílico (425 mg, 2.22 mmol) y piridina (0.44 ml, 5.5 mmol) en diclorometano (4.4 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Se agregó 1M de HCl y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (576 mg, 93%): ¹H RMN (MeOD) δ 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.16 (quintuplet, J = 7.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.97 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H). EM (ES+): 278 (M+H).

Etapa 5. Preparación de éster metílico del ácido 4-[(3-Etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-indan-5-carboxílico.

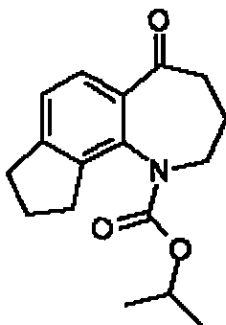
386
385

5 Se agregó una solución de éster metílico del ácido
4-Isopropoxycarbonilamino-indan-5-carboxílico (570 mg, 2.1
mmol) en DMF (8.2 ml) a una suspensión de hidruro de sodio,
dispersión de aceite mineral al 60% (82 mg, 2.1 mmol) en DMF
(8.2 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se dejó
10 reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó
4-bromobutirato de etilo (0.44 ml, 3.09 mmol) y se agitó a
temperatura ambiente por 14 horas, después se calentó a 65°C
por 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se
diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1M de HCl, agua y
15 salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio
anhidro, El solvente se filtró y removi6 bajo presión
reducida. El residuo se purific6 por cromatografía
instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para
proporcionar el compuesto del título (651 mg, 81%): ¹H RMN
20 (MeOD, 300 MHz) δ 1.03-1.34 (m, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m,
2H), 2.30 (m, 2H), 2.82-3.01 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.68 (m,
1H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 7.19 (d, J =
7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H). EM (ES⁺): 392 (M+H).

387
386.

Etapa 6. Preparación de éster isopropílico del ácido 6-Oxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico.

5



Se agregó una solución de éster metílico de ácido
10 4-[(3-Etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-indan-
5-carboxílico (510 mg, 1.30 mmol) en THF (20.4 ml) a una
solución de terc-butóxido de potasio (2.60 ml, 2.60 mmol, 1M
en THF) en THF (18 ml) a temperatura ambiente bajo una
atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, la mezcla se
15 vertió en hielo/agua. La fase acuosa se trató con 1M de HCl a
pH neutral y extracto con diclorometano. La capa orgánica se
secó sobre sulfato de sodio anhidro, El solvente se filtró y
removió bajo presión reducida. Lo crudo formado se disolvió
en DMSO (11 ml) y se agregó agua (2 gotas) seguido por
20 adición de cloruro de litio (134 mg, 3.2 mmol) y la solución
resultante se calentó a 160°C por 30 minutos. La mezcla se
enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La
mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas
se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el
25 solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se filtró y removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar éster isopropílico del ácido (+/-)-

5 6-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico (443 mg, 83%). Se agregó anhídrido acético (0.24 ml, 2.52 mmol) por goteo a una solución de amina (184 mg, 0.36 mmol) y piridina (0.25 ml, 3.06 mmol) en diclorometano (3.1 ml). Se agitó bajo nitr6geno

10 a temperatura ambiente por 14 horas. Se agregó 1M de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se sec6 sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se filtr6 y removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de

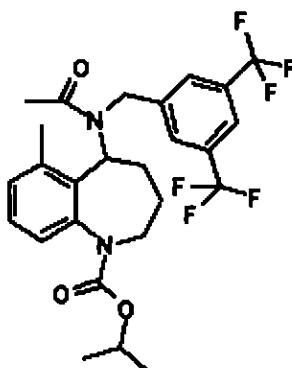
15 etilo, para proporcionar el compuesto del título (149 mg, 74%); EM (ES+): 557 (M+H).

Ejemplo 130

Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-6-

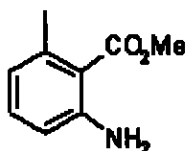
20 metil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-

Isopropilo

390
B81

5

Etapa 1. Preparación de éster metílico del ácido 2-amino-6-metil-benzoico



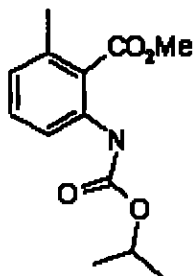
10

Se disolvió ácido 2-amino-6-metil-benzoico (3.00 g, 19.8 mmol) en etilacetato (100 ml) y etanol (100 ml) y se agregó (trimetilsilil)diazometano (19.8 ml, 39.7 mmol, 2M en hexano) a temperatura ambiente y la solución se agitó por 1 hora por 30 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3.30 g, cuantitativo). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.43(s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.11 (brs, 2H), 6.52 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H). EM (ES⁺): 166 (M+H).

20

Etapa 2. Preparación de éster metílico del ácido 2-Isopropoxicarbonilamino-6-metil-benzoico

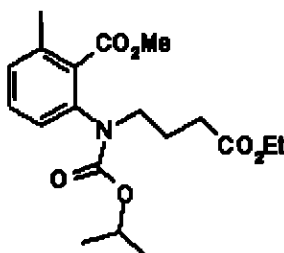
25

37/
3.96

5

Se agregó por goteo cloroformiato de isopropilo (19.8 ml, 19.8 mmol, 1.0 M en tolueno) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-6-metil-benzoico (3.27 g, 19.8 mmol) y piridina (4.0 ml, 50 mmol) en diclorometano (39 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Se agregó 1M de HCl y las capas se separaron. Las capas acuosas se extrajeron con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (3.80 g, 76%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.00 (septuplet, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H). EM (ES⁺): 252 (M+H).

Etapa 3. Preparación de éster metílico del ácido 2-[(3-Etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-6-metil-benzoico

392
341

5

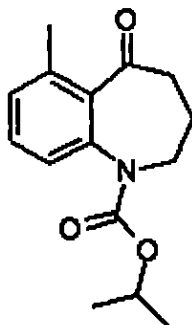
Se agregó una solución de éster metílico del ácido 2-isopropoxycarbonilamino-6-metil-benzoico (3.77 g, 15.0 mmol) en DMF (60 ml) a una suspensión de hidruro de sodio al 60% de dispersión en aceite mineral (600 mg, 15.0 mmol) en DMF (60 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y permite alcanzar temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 4-bromobutirato de etilo (3.2 ml, 22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1M de HCl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, El solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (4.60 mg, 84%): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.05-1.30 (m, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.88 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H). EM (ES $^+$): 366 (M+H).

25

3/3
312

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del ácido 6-Metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

5



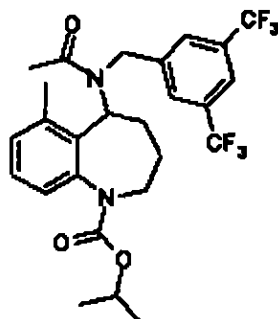
Se agregó una solución de éster metílico del ácido
10 2-[(3-Etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-6-
metil-benzoico (4.60 g, 12.6 mmol) en THF (197 ml) a una
solución de terc-butóxido de potasio (25.2 ml, 25.2 mmol, 1M
en THF) en THF (175 ml) a temperatura ambiente bajo una
atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, la mezcla se
15 vertió en hielo/agua. La fase acuosa se trató con 1M de HCl a
pH neutro y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se
secó sobre sulfato de sodio anhidro, El solvente se filtró y
removió bajo presión reducida. Lo crudo formado Se disolvió
en DMSO (101 ml) y se agregó agua (8 gotas) seguido por
20 adición de cloruro de litio (1.32 g, 31.5 mmol) y la solución
resultante se calentó a 160°C por 45 minutos. La mezcla se
enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La
mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas
se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el
25 solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se

394
393

purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (903 mg, 27% sobre dos etapas): EM (ES+): 262 (M+H).

5 Etapa 5. Preparación de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-6-metil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-Isopropilo

10



Se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (423
15 mg, 1.62 mmol) seguido por isopropóxido de titanio (645 mg,
2.27 mmol) a éster isopropílico del ácido 6-Metil-5-oxo-
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (423 mg, 1.62
mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno
y la solución se agitó por 14 horas. Se agregó metanol (6.7
20 ml) y borohidruro de sodio (92 mg, 2.43 mmol) y la mezcla se
agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 45 minutos.
Se agregó 0.1M de NaOH, se agitó por 30 minutos. Se filtró a
través de celite y el residuo se lavó con AcOEt. La capa
orgánica se separó, lo acuoso se extrajo con AcOEt. La capa
25 orgánica se lavó con salmuera y las capas orgánicas se

395
39A

secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se filtró y removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar éster isopropílico del ácido (+/-)-

5 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (27 mg, 3%). Se agregó por goteo anhídrido acético (0.037 ml, 0.39 mmol) a una solución amina (27 mg, 0.055 mmol) y piridina (0.038 ml, 0.43 mmol) en diclorometano (0.5 ml). Se agitó bajo nitr6geno

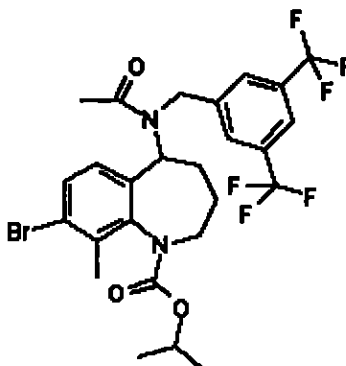
10 a temperatura ambiente por 14 horas. Se agregó 1M de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo

15 con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 96%); EM (ES-): 531 (M+H).

Ejemplo 131

Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-

20 bromo-9-metil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-Isopropilo

376
395

5

Etapa 1. Preparación de éster metílico del ácido 2-amino-4-bromo-3-metil-benzoico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al procedimiento mostrado en la preparación de éster metílico del ácido 4-Amino-indan-5-carboxílico (véase Ejemplo 129, etapa 3) reemplazando 4-bromoindano con 3-bromo-2-metil-fenilamina en el Ejemplo 129, etapa 1 y reemplazando el ácido metansulfónico por ácido sulfúrico concentrado en el Ejemplo 129, etapa 2.

EM (ES⁺): 245 (M+H).

Etapa 2. Preparación de éster metílico del ácido 2-isopropoxycarbonilamino-4-bromo-3-metil-benzoico

Se agregó por goteo cloroformiato de isopropilo (14.5 ml, 14.5 mmol, 1.0M en tolueno) a una solución de éster metílico del ácido 2-Amino-8-bromo-9-metil-benzoico (3.54 g, 14.5 mmol) y piridina (2.9 ml, 36.25 mmol) en diclorometano (29 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Se agregó 1M de HCl y las

397
296

capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto titulado (3.36 g, 70%): EM (ES+): 331 (M+H).

Etapa 3. Preparación de éster metílico del ácido 2-[(3-Etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-4-bromo-3-metil-benzoico.

Se agregó una solución de éster metílico de ácido 2-isopropoxycarbonilamino-4-bromo-3-metil-benzoico (3.36 g, 10.18 mmol) en DMF (37 ml) a una suspensión de hidruro de sodio a 60% de dispersión en aceite mineral (407 mg, 10.18 mmol) en DMF (37 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y permitiendo alcanzar temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 4-bromobutirato de etilo (2.2 ml, 15.27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1M de HCl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, El solvente se filtró y removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto titulado (3.47 g, 77%): EM (ES+): 445 (M+H).

398
847

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del ácido 8-Bromo-9-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

Se agregó una solución de éster metílico del ácido
5 2-[(3-etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-4-bromo-3-metil-benzoico (3.47 g, 7.81 mmol) en THF (120 ml) a una solución de terc-butóxido de potasio (15.6 ml, 15.62 mmol, 1M en THF) en THF (120 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se
10 vertió en hielo/agua. La fase acuosa se trató con 1M de HCl a pH neutro y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, El solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. Lo crudo formado se disolvió en DMSO (66 ml) y se agregó agua (4 gotas) seguido por la
15 adición de cloruro de litio (0.882 g, 20.8 mmol) y la solución resultante se calentó a 160°C por 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, El solvente se
20 filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (2.0 g, 72% en dos etapas): EM (ES+): 341 (M+H).

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-bromo-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

Se inyectó isopropóxido de titanio (1.1 ml, 3.89 mmol) a una mezcla de éster isopropílico del ácido 8-bromo-9-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (882 mg, 2.59 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (866 mg, 2.85 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó por 14 horas. Se agregó metanol (11.3 ml) y borohidruro de sodio (245 mg, 6.47 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó 0.1M de NaOH (61 ml), se agitó por 30 minutos. Se filtró a través de celite y el residuo se lavó con AcOEt. La capa orgánica se separó, lo acuoso se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. Se agregó por goteo anhídrido acético (0.980 ml, 10.36 mmol) y piridina (0.980 ml, 10.36 mmol) a lo crudo formado en diclorometano (9.8 ml), se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 14 horas. Se agregó 1M de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para

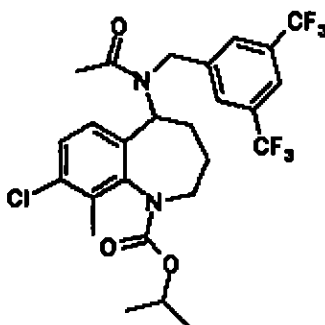
proporcionar el compuesto del título (162 mg, 10% en dos etapas): EM (ES+): 610 (M+H).

5

Ejemplo 132

Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-8-cloro-9-metil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-isopropilo

10



15 Etapa 1. Preparación de éster isopropílico del ácido 8-Cloro-9-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

En un tubo de vidrio de 10 ml, se colocaron éster isopropílico del ácido 8-Bromo-9-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (162 mg, 0.47 mmol),
20 DMF seco (1 ml), NiCl₂ (247 mg, 1.9 mmol) y un agitador magnético en barra. El recipiente se selló con un septo y se colocó en la cavidad de microonda. Se usó irradiación de microonda de 100W, la rampa de temperatura es de temperatura ambiente a 170°C. Una vez que esta temperatura se alcanzó, la
25 mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura por 15

4p/
400

minutos. Después de permitir que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se abrió y los contenidos se vertieron en un matraz de separación y el tubo se lavó con agua y después éter. La fase orgánica se
5 separó y se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (94 mg, 68%); EM (ES+): 296 (M+H).

10

Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

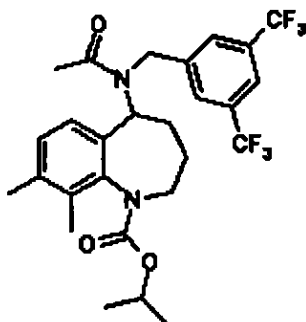
Se inyectó isopropóxido de titanio (0.176 ml, 0.60
15 mmol) a una mezcla de éster isopropílico del ácido 8-cloro-9-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (90 mg, 0.30 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (137 mg, 0.45 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitr6geno y la solución se agitó por 14 horas. Se agregó
20 metanol (1.3 ml) y borohidruro de sodio (28 mg, 0.75 ml) y la mezcla se agitó bajo nitr6geno a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó 0.1 M de NaOH, se agitó por 30 minutos. Se filtró a través de celite y el residuo se lavó con AcOEt. La capa orgánica se separó, lo acuoso se extrajo con AcE0t. La
25 capa orgánica se lavó con salmuera y las capas orgánicas se

462
401

secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar éster isopropílico del ácido (+/-)-
5 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-8-cloro-9-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (90 mg, 57%). Se agregó por goteo cloruro de acetilo (0.025 ml, 0.34 mmol) a una solución de amina (90 mg, 0.17 mmol) y piridina (0.025 ml, 0.34 mmol) en diclorometano (1.2 ml) a 0°C. Se agitó bajo
10 nitr6geno a temperatura ambiente por 1 hora 30 minutos. Se agregó agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se sec6 sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se filtr6 y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con
15 hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 42%); EM (ES+): 565 (M+H).

Ejemplo 133

Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-
20 8,9-dimetil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato
(+/-)-Isopropilo

463
A02

5

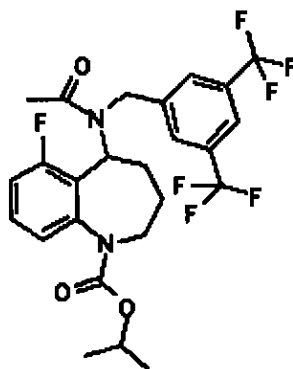
Se mezclaron éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-bromo-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (46 mg, 0.075 mmol), trimetilboroxina (0.011 ml, 0.075 mmol), K₂CO₃ (31 mg, 0.225 mmol) y DMF (0.6 ml) en un tubo de vidrio de 10 ml, proporcionado con un agitador magnético en barra. La suspensión se purgó con nitrógeno. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (9 mg, 0.0075 mmol). El recipiente se colocó en la cavidad de microondas. Se irradió con 50W, con una rampa de temperatura a temperatura ambiente hasta 50°C. Manteniendo la temperatura a 150°C por 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se abrió el recipiente de reacción y se vertieron los contenidos en matraces separados y el tubo se lavó con agua y después acetato de etilo. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 17%); EM /ES+): 545 (M+H).

406
403

Ejemplo 134

Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-6-fluor-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato (+/-)-Isopropilo

5



10 Etapa 1. Preparación de éster metílico del ácido 2-amino-6-fluor-benzoico

Se disolvió ácido 2-amino-6-fluoro-benzoico (3.00 g, 19.3 mmol) en etilacetato (59 ml) y etanol (59 ml) y se agregó (trimetilsilil)diazometano (19.3 ml, 38.68 mmol, 2M en
15 hexano) a temperatura ambiente y la solución se agitó por 1 hora 30 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título (3.26 g, cuantitativo). EM (ES+): 170 (M+H).

20 Etapa 2. Preparación de éster metílico del ácido 2-Isopropoxycarbonilamino-6-fluor-benzoico.

Se agregó por goteo cloroformiato de isopropilo (20.7 ml, 20.7 mmol, 1.0 M en tolueno) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-6-fluor-benzoico (3.5 g, 20.7 mmol) y piridina (4.2 ml, 51.75 mmol) en diclorometano
25

505
404

(41 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Se agregó 1M de HCl y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (3.00 g, 63%). EM (ES+): 256 (M+H).

10 Etapa 3. Preparación de éster metílico del ácido 2-[(3-Etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-6-flúor-benzoico.

Se agregó una solución de éster metílico del ácido 2-Isopropoxycarbonilamino-6-flúor-benzoico (3.0 g, 11.76 mmol) en DMF (43 ml) a una suspensión de hidruro de sodio al 60% de dispersión en aceite mineral (471 mg, 11.76 mmol) en DMF (43 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se dejó alcanzar temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 4-bromobutirano de etilo (2.5 ml, 17.64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1M de HCl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto

405 ~~12~~

del título (2.96, 68%). EM (ES+): 370 (M+H).

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del ácido 6-Flúor-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

5 Se agregó una solución de éster metílico del ácido 2-[(3-Etoxicarbonil-propil)-isopropoxycarbonil-amino]-6-flúor-benzoico (2.96 g, 8.01 mmol) en THF (123 ml) a una solución de terc-butóxido de potasio (16 ml, 16 mmol, 1M en THF) en THF (123 ml) a temperatura ambiente bajo una
10 atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se vertió en hielo/agua. La fase acuosa se trató con 1M de HCl a pH neutro y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se filtró y removiό bajo presión reducida. Lo crudo formado se disolvió
15 en DMSO (58 ml) y se agregó agua (4 gotas) seguido por la adición de cloruro de litio (773 mg, 18.23 mmol) y la solución resultante se calentó a 160°C por 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas
20 se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (1.0 g 47% durante dos etapas): EM (ES+): 266
25 (M+H).

46
47

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-flúor-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

Se inyectó isopropóxido de titanio (1.3 ml, 4.32 mmol) a una mezcla de éster isopropílico del ácido 6-flúor-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (572 mg, 2.16 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (972 mg, 3.2 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó por 14 horas. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar éster isopropílico de 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (820 mg, 77%). Se agregó metanol (9.3 ml) y óxido de platino (37 mg, 0.16 mmol) a éster isopropílico de 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (742 mg, 1.5 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 1 atmósfera y a temperatura ambiente por 2 horas. Se filtró a través de celite y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar éster isopropílico del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (730 mg, cuantitativo). Se agregó por goteo anhídrido acético (0.5 ml, 5.78 mmol) a una suspensión de amina (190 mg, 0.385 mmol) y piridina (0.5 ml, 5.78 mmol) en diclorometano (1.5 ml), se agitó bajo nitrógeno

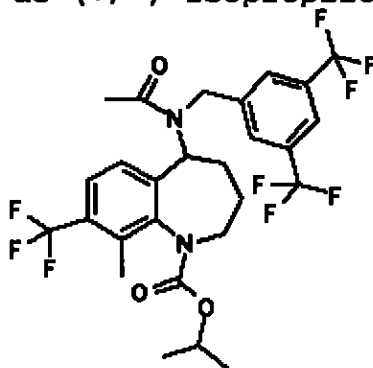
42/8

a temperatura ambiente por 14 horas. Se agregó 1M de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se filtró y removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (141 mg, 68%); EM (ES+): 535 (M+H).

Ejemplo 135

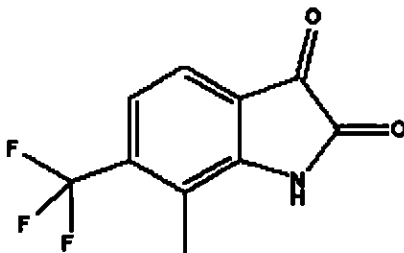
10 Síntesis de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-metil-8-trifluorometil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-Isopropilo

15



Etapa 1. Preparaci6n de 7-metil-6-trifluorometil-1H-indol,2,3-diona

20

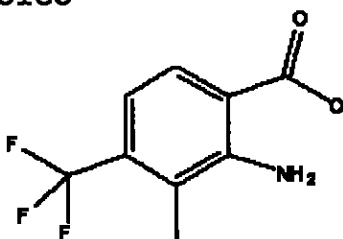


25

4/20

Se agregó una mezcla de sulfato de hidroxilamina (28.5 g, 173.68 mmol), 2-metil-3-trifluorometil-fenilamina (5.85 g, 33.4 mmol), ácido clorhídrico concentrado (3.5 ml) en agua (34 ml) a una solución de hidrato cloral (6.08 g, 36.74 mmol) y sulfato de sodio anhidro (28.5 g, 200.4 mmol) en agua (102 ml). La mezcla se calentó a 35°C por 1 horas, después se calentó hasta 52°C por 90 minutos y a 75°C por 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y lo sólido se filtró. Lo sólido se lavó con agua y hexanos. Lo sólido se secó bajo vacío para proporcionar 2-hidroxiimino-N-(2-metil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida. EM (ES+): 245 (M-H). Se agregó lo crudo formado en porciones pequeñas a 60°C a ácido sulfúrico concnetrado (44 ml) y la mezcla se calentó a 80°C por 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (100 ml) y lo precipitado se filtró. Lo sólido se lavó dos veces con agua fría. Lo sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (3.54 g, 46% en dos etapas). EM (ES-): 228 (M-H).

Etapa 2. Preparación del ácido 2-Amino-3-metil-4-trifluorometil-benzoico



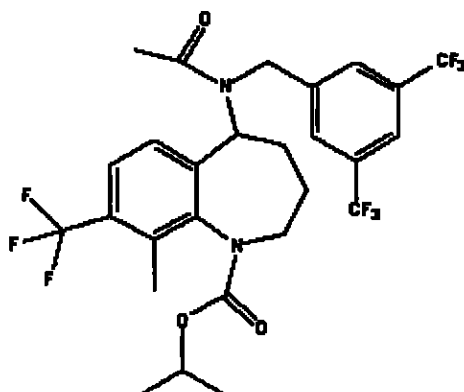
4/10

Se agregó lentamente una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (3.8 ml) en agua (33 ml) a una solución de 7-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2,3-diona (3.54 g, 15.46 mmol) e hidróxido de sodio (3.83 g, 95.84 mmol) en agua (74 ml). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó 1N de ácido clorhídrico a lo acidulado de la mezcla. Lo sólido resultante se filtró y se lavó con agua. Lo sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (1.7 g, 50%). EM (ES+): 218 (M-H).

10

Etapa 3. Preparación de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-9-metil-8-trifluorometil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-Isopropilo

15



20

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos para la preparación de 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-6-metil-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-Isopropilo (Ejemplo 130, de la etapa 1 a la etapa 5) reemplazando el

25

No 11

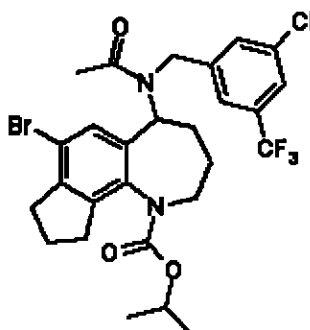
ácido 2-Amino-6-metil-benzoico con ácido 2-Amino-3-metil-4-trifluorometil-benzoico en el Ejemplo 130, etapa 1. EM (ES+): 599 (M+H).

5

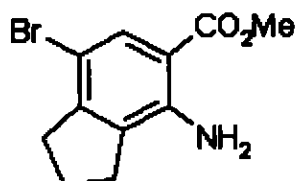
Ejemplo 136

Síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-4-bromo-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico

10



15 Etapa 1. Preparación de éster metílico del ácido 4-Amino-7-bromo-indan-5-carboxílico.



20

Se agregó N-bromosuccinimida (1.99 g, 11.2 mmol) a éster metílico del ácido 4-amino-indan-5-carboxílico (2.15 g, 11.2 mmol) en ácido acético (13 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La mezcla se vertió en
25 agua helada y se agregó acetato de etilo. Las capas se

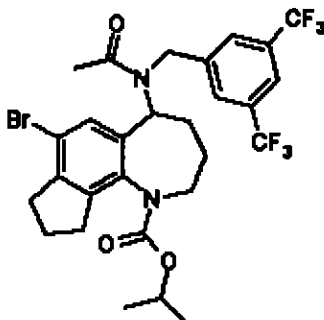
All #2

separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removi6 bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3.10, cuantitativo). EM (ES+): 271 (M+H).

5

Etapa 2. Éster isopropílico del ácido (+/-)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-4-bromo-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico

10



15

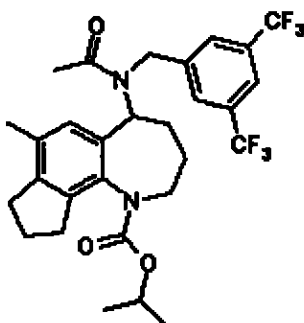
Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos para la preparación 5-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-6-fluoro-7-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato de (+/-)-Isopropilo (ejemplo 132, de la etapa 3 a 6) reemplazando 2-amino-6-fluoro-5-metilbenzoato de metilo con éster metílico del ácido 4-Amino-7-bromo-indan-5-carboxílico en el ejemplo 132 etapa 3. EM (ES+): 635.64 (M+H).

25

Ejemplo 137

Síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico

5



10

Se preparó el compuesto titulado en una manera análoga al procedimiento para la preparación de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(9-metil-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (ejemplo 123, etapa 3) reemplazando N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(9-bromo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida con éster isopropílico del ácido (+/-)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-4-bromo-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico (ejemplo 144, etapa 2)

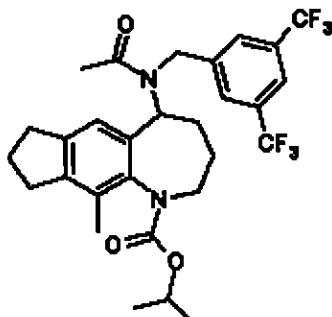
MS (ES⁺): 570 (M+H).

25

Ejemplo 138

Síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)-9-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico

5



10

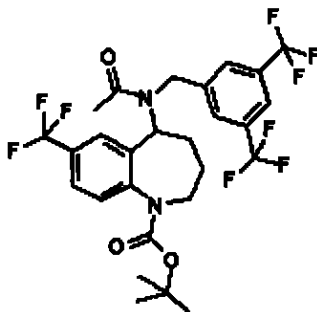
Se preparó el compuesto titulado siguiendo los procedimientos descritos para la preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico (ejemplo 137) reemplazando éster metílico del ácido 4-amino-indan-5-carboxílico por éster metílico del ácido 6-amino-indan-5-carboxílico en el ejemplo 136, etapa 1.

20

Ejemplo 139

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

25

45
AM

5

Etapa 1. Preparación de Metil-3-trifluorometil-2-aminobenzoato

Se agregó acetato de paladio (II) (1.89 g, 8.4 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (6.83 g, 12.3 mmol), y terietilamina (32 ml, 44.0 mmol) a una solución de 2-bromo-4-trifluorometilamina (10.0 g, 42.0 mmol) en dimetilsulfóxido (283 ml) y metanol (187 ml). A 100 psi de monóxido de carbono, la mezcla se calentó a 80°C. Después del calentamiento por 14-16 horas la reacción se llevó a temperatura ambiente y se filtró. Los orgánicos se diluyeron con acetato de etilo (500 ml), se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se removió bajo vacío y el producto crudo se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexanos (100%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título (8.0 g, 88%) como un sólido blancuzco: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.93 (s, 3H), 6.11 (bs, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

4/16
115

Etapa 2. Preparación de Metil-3-trifluorometil-2-t-butoxicarbonilaminobenzoato

Se agregó dicarbonato de di-t-butilo (2.0 g, 9.1 mmol) a una solución de metil-3-trifluorometil-2-aminobenzoato (2.0 g, 9.1 mmol) en diclorometano (20 ml). A esta mezcla, se agregó trietilamina (9.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 72 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El producto se sometió a cromatografía en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (gradiente, acetato de etilo/hexanos al 2-10%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (1.43 g, 49%): H

15 RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.54 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 7.75 (dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 9.2$ Hz), 10.48 (s, 1H).

Etapa 3. Preparación de éster metílico del ácido 2-[terc-Butoxicarbonil-(3-metoxocarbonil-propil)-amino]-5-trifluorometil-benzoico.

20

Se agregó 50 ml de DMF a una mezcla de metil-3-trifluorometil-2-t-butoxicarbonilaminobenzoato (3.0 g, 9.4 mmol) y 4-bromobutirato de metilo (2.6 g, 14.1 mmol) bajo una

25 atmósfera de nitrógeno. A esto, se agregó carbonato de cesio

(9.2 g, 28.2 mmol) y la suspensión se calentó a 60°C por 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml) seguido por salmuera (100 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró, y removi6 bajo vacio. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (0-10%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título como un aceite (3.8 g, 97%): H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.33 (s, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.97 (bm, 2H), 2.41 (bt, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 - 3.85 (m, 5H), 3.94 (bs, 3H), 7.40 (bt, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H).

15 Etapa 4. Preparación de 7-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b]azepin-5-ona.

Se agregó una solución de éster metílico del ácido 2-[terc-Butoxicarbonil-(3-methoxycarbonil-propil)-amino]-5-trifluorometil-benzoico de metilo (0.5 g, 1.3 mmol) en tolueno (25 mL) a una suspensión de terc-butóxido de potasio (0.3 g, 2.6 mmol) en tolueno (75 mL) a 70 °C, bajo una atmósfera de nitr6geno, durante un periodo de 30 minutos. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se enfrió rápidamente con ácido acético (2.6 mmol). La reacción se diluyó con agua (100 ml) y

diclorometano (100 ml). La fase orgánica separada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se removió bajo vacío, después se disolvió el intermediario crudo en ácido acético (20 ml). Se diluyó con HCl conc. (20 ml) y agua
5 (10 ml) la mezcla se calentó a 100°C por 14 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con 5N de NaOH mientras se enfrió en un baño frío. Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El
10 solvente se removió bajo vacío y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (5-20%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.13 g, 45%):
H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.22 - 2.29 (m, 2H), 2.88 (t, J =
15 6.4 Hz), 3.35 (t, J = 6.8 Hz), 4.96 (bs, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

Etapas 5. Preparación de éster terc-butílico del ácido 5-Oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-
20 carboxílico.

Se agregó di-t-butilcarbonato (0.68 mmol) a una solución de 7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (0.1 g, 0.44 mmol) en dichlorometano (10 ml). A esta solución se agregó dimetilaminopiridina (0.22
25 mmol) y etilamina de diisopropilo (0.68 mmol). La mezcla

418

resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo vacío y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (5-20%) para eluir. Esto proporciona el
5 compuesto del título como un aceite (0.13 g, 90%): EM (ES+): 330 (M+H).

Etapa 6. Preparación de éster terc-butílico del ácido 5-
[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-
10 trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-
carboxílico

Se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (0.1 g, 0.4 mmol) seguido por isopropóxido de titanio (1.0 ml) a éster terc-butílico del ácido 5-Oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-
15 tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (0.13 g, 0.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con 5 ml de metanol y se agregó borohidruro de sodio (0.8 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, después se diluyó con agua (20 ml) y
20 acetato de etilo (20 ml). La emulsión resultante se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se removió bajo vacío para proporcionar (+/-)-t-butyl-5-(3,5-
25 bistrifluorometilbencilamino)-7-trifluorometil-2,3,4,5-

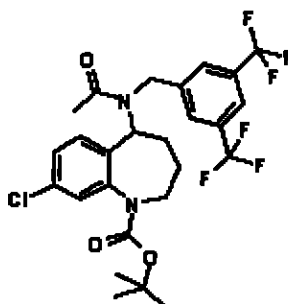
420
A9

tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato crudo (0.2 g, EM
(ES+): 557 (M+H)). Sin purificación adicional, se agregó
cloruro de acetilo (0.8 mmol) y piridina (0.8 mmol) a una
solución de (+/-)-t-butil-5-(3,5-
5 bistrifluorometilbencilamino)-7-trifluorometil-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carboxilato en dichlorometano.
Después se agitó por 2 horas para remover el solvente bajo
vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando
acetato de etilo/hexanos (5-40%) para eluir. Esto proporcionó
10 el compuesto del título como un aceite (0.2 g, 83%) lo cual
formó espuma bajo vacío: EM (ES-): 597 (M-H).

Ejemplo 140

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
15 trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-carboxílico

20



Etapa 1. Preparación de éster metílico del ácido 2-terc-
Butoxicarbonilamino-4-cloro-benzoico

25

Se calentó una mezcla de 4-cloro-2-aminobenzoato de

42/410

metilo (124.8 g, 0.672 mol) y di-terc-butil dicarbonato (161.4 g, 0.740 mol) a 70°C. Después de 48 horas, se agregó di-t-butil dicarbonato adicional (21.5 g, 0.0985 mol) y continuó el calentamiento por 5 días. Los contenidos se
5 concentraron in vacuo. El compuesto del título se cristalizó nuevamente de metanol para dar un sólido incoloro (86.2 g, 45%). El solvente se removi6 de lo filtrado, bajo vacío, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (0-10%) para eluir. Esto proporcionó 13.5 g
10 adicionales (7%) del compuesto del título: H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.53 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 6.96 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

Etapla 2. Preparación de éster metílico del ácido 2-[terc-
15 Butoxicarbonil-(3-metoxicarbonil-propil)-amino]-4-cloro-benzoico

Se agregó 4-bromobutirato de metilo (54.4 ml, 0.437 mol) a una mezcla de éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-cloro-benzoico (96.15 g, 0.337 mol) y
20 Cs₂CO₃ (274.10 g, 0.841 mol) en DMF (1.3 l). La suspensión se calentó a 55°C durante la noche. Se removi6 DMF bajo vacío. Los orgánicos se diluyeron con acetato de etilo (1.5 l) y agua (1.5 l). La capa orgánica se separó y lo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 0.5 l). Los orgánicos se
25 combinaron y se lavaron con bicarbonato de potasio medio

422
421

saturado (1 l), agua (2x0.5 l) y salmuera (0.5 l). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y removi6 bajo vacio. Esto proporcion6 el compuesto del titulo como un aceite amarillo crudo (141.8 g): H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.87-1.98 (m, 2h), 2.33-2.43 (m, 2H), 3.41-3.80 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.1Hz, 1H).

Etapa 3. Preparaci6n de 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-
10 benzo[b]azepin-5-ona.

Se agreg6 una mezcla de 6ster metilico del 6cido 2-[terc-Butoxicarbonil-(3-metoxycarbonil-propil)-amino]-4-cloro-benzoico crudo (141.5 g, ~0.337 mol) en tolueno a t-but6xido de potasio (95%, 100 g, 0.847 mol) en tolueno
15 anhidro (4.5 l) a 60°C durante 1 hora. Despu6s del calentamiento por 24 horas, la mezcla se concentr6 bajo vacio. El residuo se dividi6 entre acetato de etilo (1.5 l) y KH₂PO₄ saturado (1.5 l). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x0.5 l). Los org6nicos se combinaron y se lavaron
20 con agua (2x0.5 l). El solvente se removi6 bajo vacio. El residuo se disolvi6 en 6cido ac6tico (250 ml) y se diluy6 con 5N de HCl (1 l). Despu6s del calentamiento a 85°C por 40 horas, la mezcla se enfri6 a temperatura ambiente. Se basific6 (pH = 10) con 5N de hidr6xido de sodio (ca. 1.8 l)
25 mientras se enfri6 en un ba6o helado. Los org6nicos se

423
422

extrajeron con acetato de etilo (3 x 0.5 l) y se lavó con salmuera (0.75 l). Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró a vacío. El producto crudo beige se pasó a través de una almohadilla de sílice (8 cm de A x 3 cm de A), eluyendo con DCM/hexanos (2/1, ca. 3.5 l). El producto crudo se concentró bajo vacío para dar un sólido amarillo. Se cristalizó nuevamente de EtOAc/hexanos (1/4) para dar el compuesto del título (42.85 g, 65%) como un sólido blancuzco: H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.20 (m, 2H), 4.85 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 6.71 (bs, 1H), 8.79-8.82 (m, 2H), 9.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

Etapla 4. Preparación de éster terc-butílico del ácido 8-Cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

Se agregó diclorometano (DCM) (100 ml) a una mezcla de 8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (3.0 g, 15.4 mmol) y di-t-butil dicarbonato (38.5 mmol). A esta mezcla se agregó dimetilaminopiridina (7.7 mmol) y etilamina de diisopropilo (38.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 24 horas. La reacción de concentró bajo vacío y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (0-20%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título (3.6 g, 79%) como un sólido el cual se cristalizó en reposo: H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.53 (s, 9H), 2.15 (m, 2H), 2.75 (t, J =

424
423

6.8 Hz, 2H), 3.73 (bt, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 2.0$, 8.8 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). EM (ES+): 296 (M+H).

5

Etapa 5. Preparación de éster terc-butílico del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

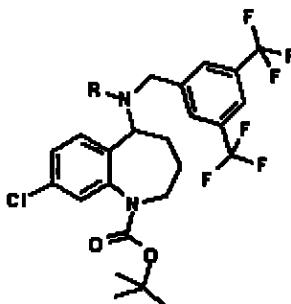
Se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (3.2 g, 13.1 mmol) seguido por isopropóxido de titanio (5.0 mL) a éster terc-butílico del ácido 8-Cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (3.5 g, 11.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con 20 ml de metanol y se agregó borohidruro de sodio (23.8 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, después se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La emulsión resultante se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los orgánicos se separaron y se lavaron sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo vacío y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (5-30%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título (5.7 g, 93%) como un sólido blancuzco: EM (ES+): 523 (M+H).

25

Etapa 6. Preparación de éster terc-butílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

Se agregó cloruro de acetilo (0.3 mmol) seguid por
5 piridina (0.3 mmol) a una solución de éster terc-butílico del
ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-8-cloro-2,3,4,5-
tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (0.05 g, 0.1 mmol) en
diclorometano (1 ml). Después de la agitación a temperatura
ambiente por 24 horas, el solvente se removió bajo vacío. El
10 producto se sometió a cromatografía usando acetato de
etilo/hexanos (10-40%) para eluir. Esto proporcionó el
compuesto del título (0.04 g, 71%) como un aceite el cual se
convirtió a espuma bajo vacío: EM (ES+): 563 (M-H).

15



20

Se prepararon compuestos adicionales (Ejemplos 141-
147) usando la metodología descrita en la etapa 6 anterior
(éster terc-butílico de ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-carboxílico). El grupo R es variado
25 reemplazándolo con cloruro de acetilo con el reactivo

426
425

apropiado.

5

10

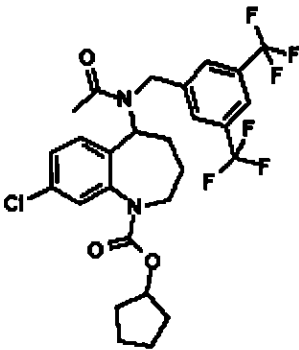
Ejemplo #	Reactivo	R	EM (ES+)
141	Cloruro de propilo	Propan-1-carbonilo	577 (M-H)
142	Cloruro de isovalerilo	3-metilbutil-1-carbonilo	605 (M-H)
143	Cloruro de ciclopropan-carbonilo	Ciclopropan-carbonilo	589 (M-H)
144	Cloruro de ciclopentan-carbonilo	Cclopentan-carbonilo	617 (M-H)
145	Cloruro de benzoilo	Benzoilo	625 (M-H)
146	Cloruro de metoxiacetilo	Metoxiacetilo	593 (M-H)
147	Cloruro de 2-furoilo	Furan-2-carbonilo	615 (M-H)

15

Ejemplo 148

Síntesis de éster ciclopentílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

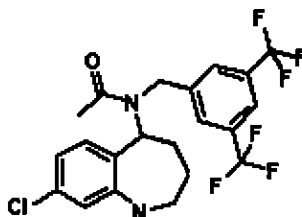
20



25

427
426

Etapa 1. Preparación de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida



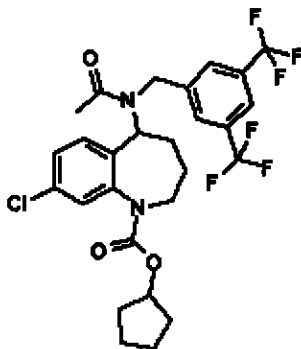
5

A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (7.9 g, 14.0 mmol) en diclorometano (100 ml) se agregó una solución de ácido trifluoroacético (50 ml) en diclorometano (50 ml). Después de agitarla a temperatura ambiente por 1 hora, la reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio concentrado. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y removi6 bajo vacío. El compuesto se cristalizó de diclorometano/hexano. Esto proporcionó el compuesto del título (5.3 g, 81%) como un sólido incoloro. EM (ES+): 465 (M+H).

20

Etapa 2. Preparación de éster ciclopentílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

25

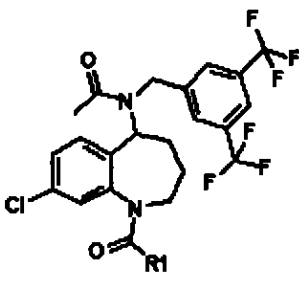
428
427

5

Se agregó fósgeno (0.5 mmol) a una solución de ciclopentanol (0.5 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C bajo nitrógeno. A esta solución colectada se agregó por goteo etilamina de diisopropilo (0.5 mmol). Después de agitarla por 1 hora con enfriamiento, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agregó N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (0.05 g, 0.11 mmol) en diclorometano (0.5 ml) y piridina (0.5 mmol) en 10 diclorometano (0.5 ml) y piridina (0.5 ml). Después de agitarla a temperatura ambiente por 1-16 horas, la reacción se diluyó con diclorometano (2 ml) y se lavó con HCl al 5% (2 ml) seguido por agua (2 ml) y salmuera (2 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y 15 removió bajo vacío. La mezcla cruda se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (10-30%) para eluir. Esto proporciona el compuesto del título (0.06 g, 95%) como un aceite el cual se cristaliza en reposo: EM (ES+): 577 (M+H).

25

429
428



5

Se prepararon compuestos adicionales (ejemplos 149-164) usando la metodología descrita en la etapa 2 anterior (Preparación de éster ciclopentílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico). R1 es variado reemplazando por ciclopentanol con el reactivo apropiado.

15

20

25

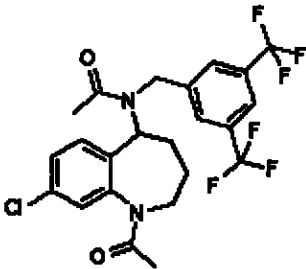
Ejemplo #	Reactivo	R1	EM (ES+)
149	ciclobutanol	Ciclobutiloxi	563 (M+H)
150	Ciclohexanol	Ciclohexiloxi	591 (M+H)
151	3-pentanol	Pentiloxi	579 (M+H)
152	2,4-dimetil-3-pentanol	2,4-dimetil-3-pentiloxi	607 (M+H)
153	1,3-difluoro-2-butanol	1,3-difluoro-2-butiloxi	587 (M+H)
154	3-metil-2-butanol	3-metil-2-butiloxi	579 (M+H)
155	2-metil-3-pentanol	2-metil-3-pentiloxi	593 (M+H)
156	1,1,1-trifluoro-2-propanol	1,1,1-trifluoro-2-propiloxi	605 (M+H)

430
A29

157	2-butanol	2-butiloxi	565 (M+H)
158	3-metilciclo- pentanol	3-metilciclo- pentiloxi	591 (M+H)
159	1-metoxi-2- butanol	1-metoxi-2- butiloxi	595 (M+H)
160	Tetrahidro- tiofen-3-ol- 1,1-dióxido	Tetrahidro- tiofen-3-oxo- 1,1-dióxido	627 (M+H)
161	Tetridro-3- furanmetanol	Tetridro-3- furanmetiloxi	593 (M+H)
162	(S)-(+) -3- hidroxitetra- hidrofurano	(S)-(+) -3- tetrahidro- furaniloxi	579 (M+H)
163	(R)-(-) -3- hidroxitetra- hidrofurano	(R)-(-) -3- tetrahidro- furaniloxi	579 (M+H)
164	2-propantiol	2-propantioxi	567 (M+H)

Ejemplo 165

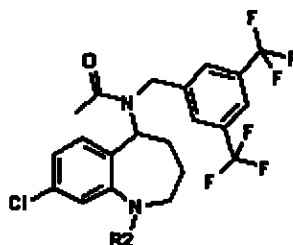
Síntesis de N-(1-Acetil-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b]azepin-5-il) -N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil) -
acetamida



431
A30

Se agregó cloruro de acetilo (0.3 mmol) seguido por dimetilaminopiridina (cat.) y piridina (0.3 mmol) a una solución de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (0.05 g, 0.11 mmol) in diclorometano (1 ml). Después de la agitación por 14-16 horas, se diluyó con diclorometano (2 ml) y se lavó con HCl al 5% (2 ml), agua (2 ml) y salmuera (2 ml) y salmuera (2 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y removi6 bajo vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (10-30%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título (0.04 g, 89%) como un sólido incoloro: EM (ES+): 507 (M+H).

15



Se prepararon compuestos adicionales (ejemplo 166-177) usando la misma metodología descrita para la (síntesis de N-(1-Acetil-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-acetamida. R2 es variado reemplazando cloruro de acetilo con el reactivo apropiado.

25

4/3
A31

5

10

15

20

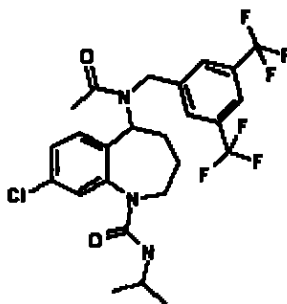
25

Ejemplo #	Reactivo	R2	EM (ES+)
166	Cloruro de isobutirilo	Isobutil-carbonilo	535 (M+H)
167	cloruro de propionilo	Propan-1-carbonilo	521 (M+H)
168	Cloruro de DL-2-metilbutirilo	DL-2-metilbutil-1-carbonilo	549 (M+H)
169	Cloruro de isovalerilo	3-metilbutil-1-carbonilo	549 (M+H)
170	Cloruro de 2-etilbutirilo	2-etilbutil-1-carbonilo	563 (M+H)
171	Cloruro de Ciclopropan-carbonilo	Ciclopropan-carbonilo	533 (M+H)
172	Cloruro de Ciclopentan-carbonilo	Ciclopentan-carbonilo	561 (M+H)
173	Cloruro de Ciclohexan-carbonilo	Ciclohexan-carbonilo	575 (M+H)
174	Cloruro de Benzoilo	Benzoilo	569 (M+H)
175	Cloruro de Metoxiacetilo	Metoxiacetilo	537 (M+H)
176	cloruro de 3,3-dimetilacryloil o	3,3-dimetilacril-1-carbonilo	547 (M+H)
177	Cloruro de 2-Furoilo	Furan-2-carbonilo	559 (M+H)

Ejemplo 143

Síntesis de isopropilamida del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

5



10 Etapa 1. Preparación de cloruro de 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carbonilo.

Se agregó fósgeno (1.1 mmol, 1.93 M de solución de tolueno) seguido por etilamina de diisopropilo (1.1 mmol) a una solución de tolueno (15 ml) de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (0.50 g, 1.1 mmol) bajo nitrógeno. Esto proporcionó el compuesto del título (0.55 g, 96%) como un aceite el cual se solidificó en reposo: EM (ES+): 527 (M+H).

20

Etapa 2. Preparación de isopropilamida del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

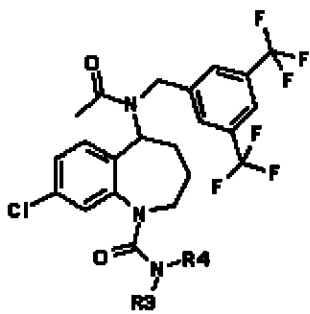
Se agregó amina de isopropilo (0.3 mmol) a una solución de diclorometano de cloruro de 5-[Acetil-(3,5-bis-

25

434
200

trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-carbonilo (0.050 g, 0.11 mmol) a temperatura
ambiente bajo nitrógeno. Después de agitación por 1 hora, el
solvente se removió bajo vacío y el producto crudo se sometió
5 a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de
etilo/hexano (30-40%) para eluir. Esto proporcionó el
compuesto del título (0.052 g, 87%) como un sólido incoloro:
EM (ES+): 550 (M+H).

10



Se prepararon compuestos adicionales (ejemplos 179-
15 181) usando la misma metodología descrita en el Ejemplo 178
anterior (Preparación de isopropilamida del ácido 5-[Acetil-
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-
tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico). R3 y R4 es variado
reemplazando amina de isopropilo con el reactivo apropiado.

20

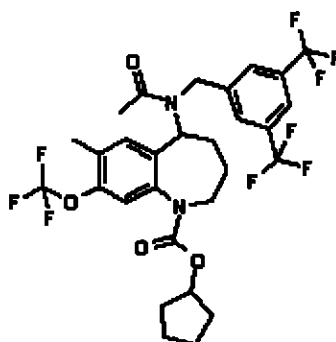
25

Ejemplo #	Reactivo	R3	R4	EM (ES+)
179	t-butilamina	H	t-butilo	564 (M+H)
180	N,N-dietilamina	Etilo	Etilo	564 (M+H)
181	pirrolidina	-	-	562 (M+H)

Ejemplo 182

Síntesis de éster ciclopentílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-metil-8-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

5



10

Etapa 1. Preparación de 4-yodo-3-trifluorometoxianalina

Se agregó monoclóruo de yodina (5.5 g, 33 mmol) en diclorometano (ml) a una solución de diclorometano (40 ml) de 3-trifluorometoxianalina (5.0 g, 28 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A esto se agregó metanol (10 ml) seguido por bicarbonato de sodio (33 mmol) y se agitó por 2 horas. La reacción se enfrió rápidamente con metabisulfito de sodio concentrado (100 ml). Los orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre del de sílice usando acetato de etilo/hexano (2-25%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título (5.8 g, 68%) como un aceite bronceado: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.85 (bs, 2H), 6.38 (dd, $J = 2.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

25

4B6
135

Etapa 2. Preparación de 4-metil-3-trifluorometoxianalina.

Se agregó cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (0.8 g, 0.1 mmol), ácido metil borónico (1.8 g, 29.7 mmol) y fluoruro de cesio
5 (5.2 g, 34.6 mmol) a una solución de 4-yodo-3-trifluorometoxianilina (3.0 g, 9.9 mmol) en dioxano bajo nitrógeno. Después del calentamiento a 80°C por 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Los orgánicos se
10 sepaaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se removió bajo vacío y el producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (5-20%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título (1.5 g, 79%) como un
15 aceite bronceado: EM (ES+): 192 (M+H).

Etapa 3. Preparación de 2-yodo-4-metil-5-trifluorometoxianalina.

Se agregó monocloruro de yoduro (1.3 g, 7.8 mmol)
20 en diclorometano (10 ml) a una solución de diclorometano (40 ml) de 4-metil-3-trifluorometoxianalina (1.5 g, 7.8 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A esto se agregó metanol (10 ml) seguido por bicarbonato de sodio (8.0 mmol) y se agitó por 2 horas. La reacción se enfrió rápidamente con
25 metabisulfito de sodio concentrado (100 ml). Los orgánicos se

437
236

separaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se removió bajo vacío y el material crudo (2.5 g) se cristalizó en reposo. Se usó el compuesto del título sin purificación adicional: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.15 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H).

Etapas 4. Preparación de éster metílico del ácido 2-Amino-5-metil-4-trifluorometoxi-benzoico

10 Se agregó cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (0.92 g, 1.1 mmol), carbonato de potasio (23.4 mmol) y trietilamina (1.1 ml, 7.8 mmol) a una solución de 2-yodo-4-metil-5-trifluorometoxianalina (2.5 g, 7.8 mmol) en dimetilsulfóxido
15 (30 ml) and metanol (18 mL). Usando un balón de monóxido de carbono, la mezcla de reacción se purgó a vacío varias veces. Después del calentamiento a 70°C bajo monóxido de carbono por 1.5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con
20 agua (3 x 100 ml) seguido por salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y removió bajo vacío. Esto proporcionó el compuesto del título (1.34 g, 69%) como un aceite: EM (ES⁺): 250 (M+H).

Etapa 5: Preparación de éster metílico del ácido 2-[terc-Butoxicarbonil-(3-metoxycarbonil-propil)-amino]-5-metil-4-trifluorometoxi-benzoico.

Se agregó éster metílico del ácido 2-Amino-5-metil-4-trifluorometoxi-benzoico de metilo (1.3 g, 5.2 mmol) en diclorometano (10 mL) a una solución de di-terc-butil dicarbonato (21 mmol) en diclorometano (10 mL), piridina (10.4 mmol), y dimetilaminopiridina (catalítico). Después de la agitación a temperatura ambiente por 2 horas, la mezcla se concentró bajo vacío. El intermediario crudo se sometió a cromatografía, éster metílico del ácido 2-bis(terc-butoxicarbonil)amino-5-metil-4-trifluorometoxi-benzoico (bis-Boc), sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano para eluir. Se agregó TFA en diclorometano al 1% (40 mL) al intermediario bis-Boc. Después de la agitación a temperatura ambiente por 0.5 horas, la reacción se enfrió rápidamente con bicarbonato de sodio. Los orgánicos se separaron y se lavaron con agua (50 mL) seguido por salmuera (50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y se removió bajo vacío. Esto proporcionó éster metílico del ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-metil-4-trifluorometoxi-benzoico (1.4 g) como un sólido incoloro.

Se agregó 4-bromobutirato de metilo (1.1 g, 6.0 mmol) y carbonato de cesio (3.9 g, 12.0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-

439
438

metil-4-trifluorometoxi-benzoico (1.4 g, 4.0 mmol) bajo
nitrógeno. Después de la agitación a 60°C por 5 horas, la
mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se
diluyó con acetato de etilo (150 ml). Los orgánicos se
5 lavaron con agua (2 x 150 ml) seguido por salmuera (100 ml),
se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente
se removió bajo vacío y el producto crudo se sometió a
cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de
etilo/hexanos (5-30%) para eluir. Esto proporcionó el
10 compuesto del título (1.1 g, 61%) como un aceite: ¹H RMN
(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28 (s, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.91 (m, 2H),
2.33 (m, 5H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.86
(bs, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.80 (m, 1H). EM (ES⁺): 350 (M+H-
100).

15

Etapas 6. Preparación de 7-Metil-8-trifluorometoxi-1,2,3,4-
tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona.

Se agregó a una solución de éster metílico del
ácido 2-[terc-Butoxicarbonil-(3-metoxycarbonil-propil)-
20 amino]-5-metil-4-trifluorometoxi-benzoico (1.1 g, 2.4 mmol),
en tolueno (25 mL) a una solución de t-butóxido de potasio
(0.51 g, 4.9 mmol) en tolueno (75 mL) a 100 °C durante 30
minutos. Después del calentamiento por 1 hora, la reacción se
enfrió a temperatura ambiente y la reacción se enfrió
25 rápidamente con ácido acético (5.0 mmol). La reacción se

440
A39

diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml) seguido por salmuera (200 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (25 ml) y se
5 diluyó con HCl concentrado (15 ml) y agua (10 ml). La mezcla se calentó a 100°C por 2 horas y después a temperatura ambiente. Mientras se enfía en un baño helado la reacción se neutralizó con 5N de NaOH. Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (200 ml) y el orgánico se lavó con salmuera
10 (100 ml). El solvente se removió bajo vacío y el producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (5-20%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título (0.28 g, 44%) como un aceite que se cristalizó en reposo: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.11-2.18 (m, 5H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.61
15 (m, 1H), 7.59 (s, 1H). EM (ES⁺): 260 (M+H).

Etapas 7. Preparación de éster ciclopentílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-metil-8-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico.

Se agregó fósgeno (1.5 mmol 1.93 M de solución en tolueno) a una solución de ciclopentanol (0.17 g, 1.9 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C bajo nitrógeno. A esta solución enfriada
25 se agrega etilamina de diisopropilo (0.26 ml, 1.5 mmol) por

goteo. Después de la agitación por 1 hora con enfriamiento, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agregó 7-Metil-8-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (0.10 g, 0.38 mmol) en diclorometano (2 mL). Después de la agitación por 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó diclorometano (5 ml) y se lavó con HCl al 5% (5 ml) seguido por agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se filtró y removi6 bajo vacío. A este residuo, se agregó isopropóxido de titanio (1 ml) y 4,5-bis(trifluorometil)bencilamina (0.18 g, 0.76 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante la noche se diluyó con metano (3 ml) y se agregó borohidruro de sodio (3.0 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La emulsión resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los orgánicos se separaron y se lavaron con agua (10 ml) seguido por salmuera (10 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo vacío. A este residuo en diclorometano (5 ml) se agregó cloruro de acetilo (2.3 mmol) seguido por piridina (2.3 mmol). Después de la agitación por 0.5 horas, se diluyó con diclorometano (5 ml), se lavó con HCl al 5% (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El

492
A41

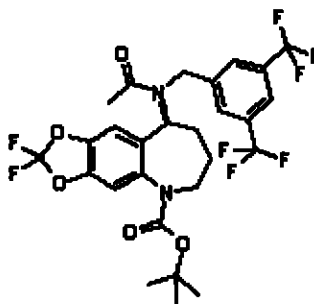
producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (10-30%) para eluir. Esto proporciona el compuesto del título (0.14 g, 60%) como un aceite que se solidifica en reposo: EM (ES+): 641 (M+H).

5

Ejemplo 185

Síntesis de éster terc-butílico del ácido (S)-9-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico

10



15 Etapa 1. Preparación de éster terc-butílico del ácido 2,2-Difluoro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico.

Se preparó el compuesto del título usando procedimientos análogos al Ejemplo 182 (Síntesis de éster
20 ciclopentílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-metil-8-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico, etapas 3 - 7), partiendo con 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamina en la etapa 3 y reemplazando fósgeno/ciclopropanol con di-t-butil dicarbonato
25 en la etapa 7.

443
442

Etapa 2. Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-2,2-Difluoro-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxo-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico.

Se agregó una solución de éster terc-butílico del
5 ácido 2,2-Difluoro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxo-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (2.2 mmol) en THF (20 ml), a una solución enfriada (-78°C) de sulfuro de Borano-metilo (2.6 mmol) y (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (3.3 mmol) en TFH (20 ml). Después de calentar lentamente a 0°C por 1 hora,
10 la reacción se enfrió rápidamente con metanol (2 ml). El solvente se removió bajo vacío y se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano (2-35%) para eluir. Esto da el compuesto del título como un sólido incoloro.

15 Etapa 3. Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-9-Amino-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxo-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico.

A una solución de éster terc-butílico del ácido
(R)-2,2-Difluoro-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxo-5-
20 aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (1.9 mmol) en tolueno, se agregó DPPA (2.5 mmol) y DBU (2.5 mmol). Después la mezcla se calentó a 65°C por 14 horas, el solvente se removió bajo vacío y el intermediario se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano (5-20%) para eluir. Esto
25 proporciona éster terc-butílico del ácido (S)-9-Azido-2,2-

difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-
ciclohepta[f]inden-5-carboxílico como un aceite incoloro. A
una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-9-Azido-
2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-
5 ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (1.8 mmol) en metanol (20
ml) se agregó una cantidad catalítica de Pd/C después purgar
la solución con nitrógeno. Se colocó un balón de hidrógeno en
la reacción y la solución se purgó varias veces. Después de
la agitación por 1 hora, la solución se purgó con nitrógeno y
10 después se filtró a través de celite. Lo filtrado se colectó
y el solvente se removió bajo vacío para proporcionar el
compuesto del título como un aceite incoloro.

Etapas 4. Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-9-
15 [Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,2-difluoro-
6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-
carboxílico.

A una solución de éster terc-butílico del ácido
(S)-9-Amino-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-
20 ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (1.8 mmol) en DCE (20 ml),
se agregó 3,5-bis(trifluorometil)bencilaldehído (2.8 mmol),
ácido acético (cat.), y triacetoxiborohidruro sodio (5.7
mmol). Después de la agitación por 14 horas, se diluyó con
DCM (100 ml) y se enfrió rápidamente con carbonato de sodio
25 concentrado (50 ml). Los orgánicos separados, se secaron

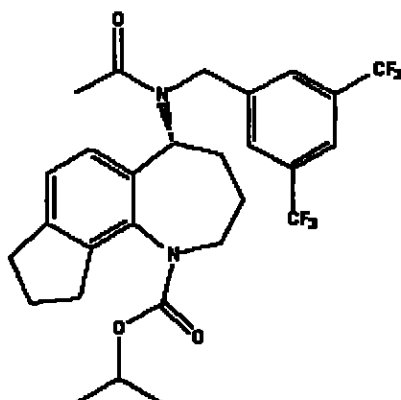
445
44A

sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo vacío. Se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano (5-25%) para eluir. Esto proporcionó éster terc-butílico del ácido (S)-9-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico como un aceite. EM (ES+): 569 (M+H). A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-9-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (0.35 mmol) en DCM (5 ml), se agregó piridina (1.06 mmol) y cloruro de acetilo (1.06 mmol). Después de agitar por 1.5 horas, el solvente se removió bajo vacío y se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano (5-25%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título como una espuma. EM (ES+): 609 (M-H).

Ejemplo 186

Éster isopropílico del ácido (R)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico

5

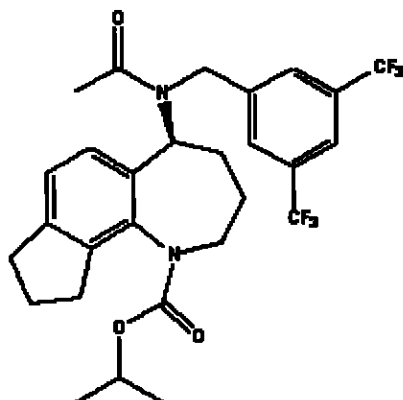


El compuesto del título se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 129 en un Chiralpak AD (4.6x250 mm), relación de flujo 1 ml/min, solventes: propan-2-ol en tolueno al 5%, TFA al 0.05%, $R_f = 12.1$ min, longitud de onda: 215.16. EE > 95%. EM (ES⁺): 557 (M+H).

Ejemplo 187

15 Éster isopropílico del ácido (S)-6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-1H-10-aza-ciclohepta[e]inden-10-carboxílico

20



25

Se obtuvo el compuesto del título por resolución

447
446

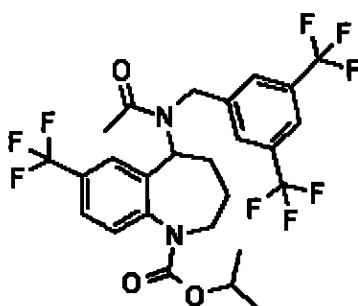
quiral del Ejemplo 129 en un Chiralpak AD (4.6 x 250 mm), relación de flujo 1 ml/min, solventes: propan-2-ol propano al 5%, TFA al 0.05%, R_f = 13.8 min, longitud de onda: 215.16. EE > 90%. EM (ES+): 557 (M+H).

5

Ejemplo 188

Éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

10



15 Etapa 1. Preparación de N-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-bencenesulfonamida

A una solución de 4-amino-3-bromobenzotri fluoruro (20.0 g, 83.3 mmol) en piridina a temperatura ambiente se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (19.8 g, 104.1 mmol) en
20 porciones durante 3 minutos, y la mezcla resultante se agitó por 52 horas. La suspensión se vertió en una mezcla de hielo-agua (300 ml), se filtró, y el sólido filtrado se lavó con agua (250 ml). Lo sólido se disolvió en diclorometano (200 ml) y la solución resultante se lavó con 1N de HCl (2 x 150
25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a un sólido. Lo sólido se

448
AA7

suspendió en etanol (700 ml) y se calentó a reflujo por 10 minutos, se filtró mientras se calienta para remover insolubles, y los sólidos filtrados se lavaron con etanol (250 ml). Después de la concentración de lo filtrado, el
5 sólido resultante se suspendió en metanol (500 ml), se trató con K_2CO_3 (2.0 g, 14.4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 46 horas. Después de la filtración de la suspensión, lo sólido filtrado se lavó con metanol (150 ml), y lo filtrado se concentró para dar el compuesto del
10 título como una espuma. Espectro de Masa (ES+): 394 (M+).

Etapa 2. Preparación de éster metílico del ácido 2-(Toluen-4-sulfonilamino)-5-trifluorometil-benzóico.

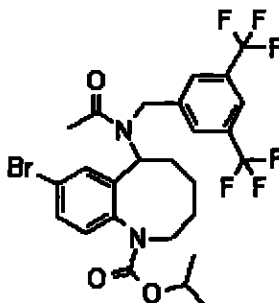
A una solución de N-(2-Bromo-4-trifluorometil-
15 fenil)-4-metil-bencenesulfonamida (1.0 g, 2.53 mmol) en CH_3OH (11 ml) y DMSO (17 ml) se agregó trietilamina (2.0 ml, 14.3 mmol), acetato de paladio (II) (115 mg, 0.5 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (416 mg, 0.75 mmol). La mezcla se calentó a 80°C por 24 horas bajo una atmósfera de monóxido
20 de carbono (100 psi). Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla es parcialmente concentrada in vacuo para remover CH_3OH . La mezcla residual se enfrió a 0°C y se diluyó con agua (120 ml) y 1N de HCl (300 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos de acetato de
25 etilo combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó

(Na₂SO₄), y se concentró a un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo en hexanos al 15%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de Masa (ES⁻): 372 (M+H).

El compuesto titulado es subsecuentemente preparado siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas 2-8, reemplazando el éster metílico del ácido 2-(toluen-4-sulfonilamino)-benzóico con éster metílico del ácido 2-(toluen-4-sulfonilamino)-5-trifluorometil-benzóico. EM (ES⁺): 585 (M+H).

Ejemplo 189

Síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)6-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b]azocin-1-carboxílico



El compuesto titulado puede ser preparado siguiendo los procedimientos descritos para la síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)-5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-fluoro-7-metil-2,3,4,5-

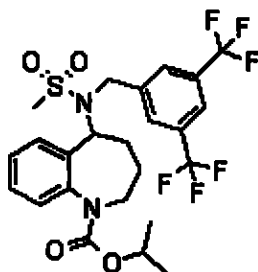
450
AAA

tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (ejemplo 125, etapas 1-4) y reemplazando 3-fluoro-4-metilfanilamina con 4-metilanilina y también reemplazando 4-bromobutirato de metilo con 5-bromovalerato de metilo. La reacción se levantó análogamente o por métodos conocidos por un experto en la técnica para proporcionar el compuesto del título. EM (ES+): 609 (M+).

Ejemplo 190

10 Síntesis de éster isorropílico del ácido (+/-) 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metanesulfonil-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

15



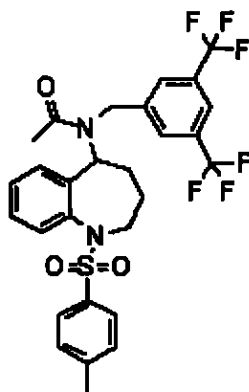
Se preparó el compuesto titulado siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para la síntesis de éster isorropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico en la etapa 8, reemplazando anhídrido acético con cloruro de metansulfonilo. EM (ES+): 533 (M+).

25

Ejemplo 191

Síntesis de (+/-)N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-[1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-acetamida

5



10

Etapa 1. Preparación de (+/-)1-(Toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona.

A una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (500 mg, 3.1 mmol) en piridina (2 ml) se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (650 mg, 3.4 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C por 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1N de HCl (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a un sólido. Lo sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo en hexanos al 30%) para dar el compuesto del título como un sólido. Espectro de Masa (ES⁺): 316 (M+H).

25

452
451

Etapa 2. Preparación de (+/-) (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-amina.

Una mezcla de (+/-) 1-(Toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (500 mg, 1.58 mmol), 3,5-Bis(trifluorometil)bencilamina (423 mg, 1.74 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0.59 ml, 1.97 mmol) en diglima (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 22 horas. La mezcla se diluyó con metanol (7 ml) y se trató con borohidruro de sodio (90 mg, 2.37 mmol), después se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla se trató con 0.1N de NaOH acuoso (15 ml) y se agitó por 10 minutos, después se filtró. La pasta filtrada se lavó con 1:1 de etanol:étero dietílico. Lo filtrado se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo en hexanos al 15%) para dar el compuesto del título como un sólido. Espectro de Masa (ES⁺): 543 (M+H).

Etapa 3. Preparación de (+/-)N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-[1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-acetamida.

483
452

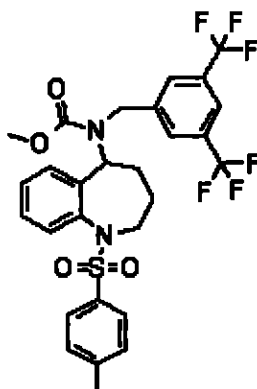
A una solución de (+/-) (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-amina (149 mg, 0.27 mmol) y piridina (0.33 ml, 4 mmol) en diclorometano (1.5 ml) a temperatura ambiente se agregó anhídrido acético (0.38 ml, 4.1 mmol) vía adición por goteo durante 2 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. La mezcla se trató con 1N de NaOH acuoso (4 ml) y se agitó por 10 minutos, después se diluyó con 1N de HCl (15 ml) y diclorometano (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a un sólido. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo en hexanos al 35%) da el compuesto del título como un sólido. Espectro de Masa (ES⁺): 585 (M+H).

15

Ejemplo 192

Síntesis de éster metílico del ácido (+/-) (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[1-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-carbámico.

20



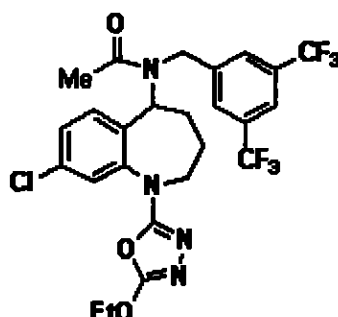
25

Se preparó el compuesto titulado siguiendo los procedimientos descritos para la preparación de (+/-) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-[1-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-acetamida (ejemplo 191, etapa 3) reemplazando anhídrido acético con cloroformiato de metilo. EM (ES+): 601 (M+H).

Ejemplo 193

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-[8-cloro-1-(5-etoxi-
10 [1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-
5-il]-acetamida

15



Etapa 1. Preparación de N-(3,5-Bistrifluorometil-bencil)-N-
(8-cloro-1-hidrazinocarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
20 benzo[b]azepin-5-il)-acetamida.

Una mezcla de cloruro de 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carbonilo (1.0 mmol, 0.52 g) e hidrato de hidrazina (50.0 mmol, 1.56 ml) en MeOH (5 mL) se sometió a
25 reflujo a 70°C por 12 horas con agitación vigorosa. El

455
ASA

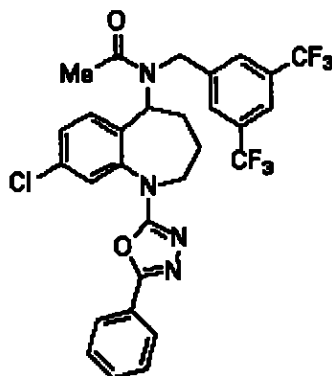
solvente se removió *in vacuo* y el producto crudo se purificó por cristalización usando EtOAc. El producto se obtuvo como un sólido blanco: R_f 0.2 (EtOAc); EM (ES⁺): 523 (M+H⁺).

5 Etapa 2. Preparación de *N*-(3,5-Bistrifluorometil-bencil)-*N*-(8-cloro-1-(5-etoxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida

A una solución agitada de *N*-(3,5-Bistrifluorometil-bencil)-*N*-(8-cloro-1-hidrazinocarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida (0.13 mmol, 73 mg) en MeOH (1 mL) se agregó cloroformiato de etilo (0.41 mmol, 45.0 µL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 12 horas. Después de la terminación (por TLC), la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como aceite viscoso. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice instantánea da el compuesto del título como una espuma incolora; R_f 0.40 (EtOAc/hexano, 1:1, v/v); EM (ES⁺): 599 (M+Na⁺).

Ejemplo 194

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida



5

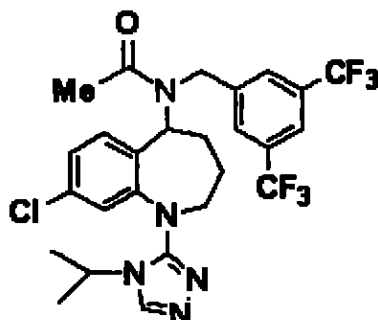
A una solución de *N*-(3,5-Bistrifluorometil-bencil)-*N*-(8-cloro-1-hidrazinocarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida (0.23 mmol, 0.12 g) en CH₂Cl₂ (3 ml) se agregó piridina (0.5 mL) y una cantidad catalítica de DMAP (2 mg). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de benzoilo (0.34 mmol, 40.0 µl). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo a aquella temperatura por 12 horas. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se agitó con H₂SO₄ concentrado a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. El solvente se removió y la purificación por cromatografía en columna instantánea da el compuesto puro como un sólido blanco; *R*_f 0.21 (EtOAc-Hexano, 1:3 v/v); EM (ES⁺): 610 (M+H⁺).

25

Ejemplo 195

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(4-isopropil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida

5



10

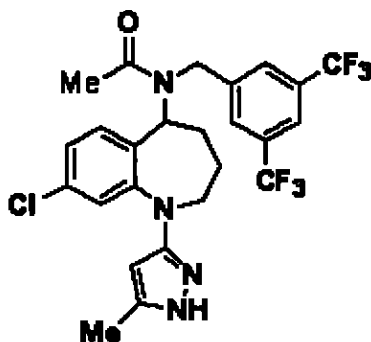
El compuesto del título debe ser preparado como se describe para la síntesis del Ejemplo 194 por *N*-3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida, usando, *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-(8-cloro-1-hidrazinocarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida, dimetil acetal de dimetilacetamida, e isopropilamina.

20

Ejemplo 196

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida

25



5

Etapa 1. Preparación de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(3-oxo-butiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida.

10 A una solución de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-(8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida (1.0 mmol, 465 mg) y DMAP (0.1 mmol, 12 mg) en THF (5 mL) se agregó diceteno (1.1 mmol, 86.0 μ L) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a aquella
15 temperatura por 1 hora. Después que se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió y la purificación en cromatografía en columna instantánea proporcionó el compuesto puro como una
20 espuma incolora; *R_f* 0.20 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES⁺): 549 (M+H⁺).

Etapa 2. *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-
25 5-il]-acetamida.

459
458

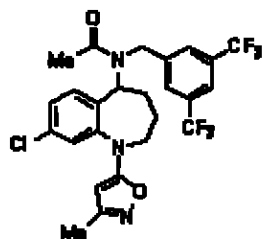
A una mezcla de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(3-oxo-butilil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida (0.13 mmol, 72 mg), hidrato de hidrazina (1.3 mmol, 40.0 μ L) en MeOH (2 mL) se agregó P_4O_{10} (0.5 g) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 70°C por 12 horas. Después que se terminó, la mezcla se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. La cromatografía instantánea (EtOAc-Hexano como eluyente 1:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma viscosa; R_f 0.28 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES⁺): 545 (M+H⁺).

15

Ejemplo 197

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida

20



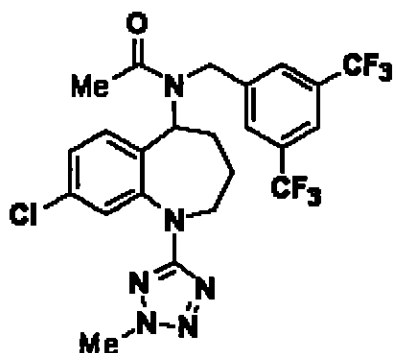
A una mezcla de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(3-oxo-butilil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida (0.13 mmol, 72 mg),

25

clorhidrato de hidroxilamina (1.3 mmol, 90 mg) en MeOH (2 ml) se agregó NaOAc (20 mg) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 70°C por 12 horas. Después de la terminación, la mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La cromatografía instantánea (EtOAc-Hexano como eluyente 1:1) para proporcionar el compuesto del título como espuma viscosa; R_f 0.35 (EtOAc-Hexanos, 1:1, v/v); EM (ES⁺): 564 (M+H₂O).

Ejemplo 198.

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil-N-[8-cloro-1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-acetamida



Etapa 1. Preparación de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(8-cloro-1-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida

A una solución de N-(3,5-Bis-trifluorometil-

bencil)-*N*-(8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida (1.0 mmol, 465 mg) en THF (5 mL) se agregó *n*-BuLi (1.0 mmol, 0.62 mL, 1.6 M en THF) a -78 °C y se agitó por 20 minutos. La solución café oscura anterior se trató con una solución de bromuro de cianogenos (2.0 mmol, 0.21 g) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a aquella temperatura por 1 hora y lentamente se calentó a temperatura ambiente por 12 horas. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. La remoción del solvente y purificación en cromatografía en columna instantánea proporcionó el compuesto del título puro como una espuma incolora; *R*_f 0.20 (EtOAc-Hexanos, 4:1, v/v); EM (ES⁺): 490 (M+H⁺).

15

Etapa 2. Preparación de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-[8-cloro-1-(1*H*-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida

Una solución de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-(8-cloro-1-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida (0.92 mmol, 0.45 g) en tolueno (5 mL) se trató con azida de tributiltino (1.8 mmol, 0.49 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo por 12 horas. Después de la terminación, la mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL) y

25

las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título
5 como una espuma incolora; R_f 0.40 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES+): 533 ($\text{M}+\text{H}^+$).

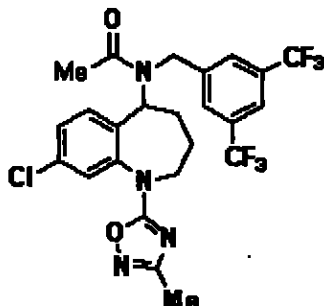
Etapas 3. Preparación de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil-*N*-[8-cloro-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
10 benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida

A una solución de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil-*N*-[8-cloro-1-(1*H*-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida (0.55 mmol, 0.29 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó trifenil fosfina (0.55 mmol, 0.14 g) y
15 dicarboxilato de dietilazo (0.55 mmol, 90.0 μL) a 0 °C. A la mezcla anterior, se agregó MeOH (2.75 mmol, 0.11 mL) y se calentó a temperatura ambiente por 48 horas. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL) y las capas orgánicas
20 combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora; R_f 0.60 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES+): 547
25 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4/3
4/2**Ejemplo 199**

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil-*N*-[8-cloro-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida

5



10

Etapa 1. Preparación de amida del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*b*]azepin-1-carboxílico

Una mezcla de cloruro de 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*b*]azepin-1-carbonilo (0.1 mmol, 50.0 mg) y amoniaco (1.0 mmol, 1.0 ml, 1M en MeOH) se sometió a reflujo a 70°C por 6 horas con agitación vigorosa. El solvente se removió *in vacuo* y el producto crudo se purificó por cristalización usando EtOAc. El producto se obtuvo como un sólido blanco; R_f 0.1 (EtOAc); EM (ES⁺): 508 (M+H⁺).

Etapa 2. Preparación de *N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil-*N*-[8-cloro-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il]-acetamida

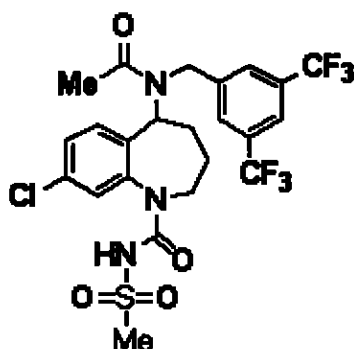
25

464
6A3

Una mezcla de amida del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (0.1 mmol, 51 mg) y dimetilacetal de dimetil acetamida 85% (1.5 mmol, 0.22 ml) se calentó a reflujo por 1 hora y después se evaporó *in vacuo*. Se agregó dioxano (1 ml), clorhidrato de hidroxilamina (0.2 mmol, 14 mg) ácido acético (0.4 ml) y una solución 2N de NaOH (0.2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (10 ml). Después el pH de la solución se ha ajustado a 7-8 usando 1N de NaOH, se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó *in vacuo*. Se obtuvo el compuesto puro cromatografía en columna instantánea (EtOAc-Hexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro. R_f 0.6 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES⁺): 547 (M+H⁺).

Ejemplo 200

20 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil-N-[8-cloro-1-metansulfonilaminocarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il]-acetamida

4/65
66A

5

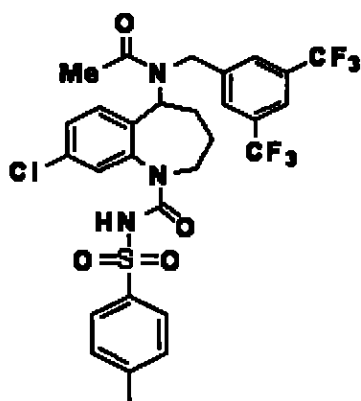
A una solución de amida del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico (0.1 mmol, 51.0 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agregó piridina (0.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de metansulfonilo (0.3 mmol, 25.0 µl). La agitación se continuó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Se obtuvo el compuesto puro por cromatografía en columna instantánea (EtOAc-Hexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco; R_f 0.48 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES⁺): 586 (M+H⁺).

20

Ejemplo 201

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil-*N*-[8-cloro-1-(toluen-4-sulfonilaminocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-5-il]-acetamida

25

4p6
405

5

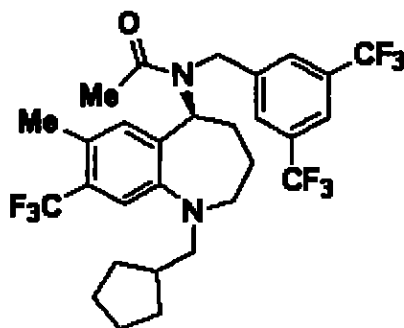
Se preparó el compuesto del título por un procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo 200 (0.1 mmol escala de amida del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco; R_f 0.58 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES^+): 662 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 202

(S)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(1-ciclopentil-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida

20



25

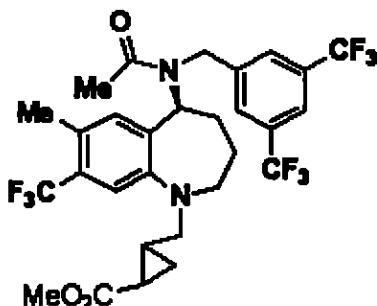
Método A: A una solución de (S)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (0.15 mmol, 80.0 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agregó carboxialdehído de ciclopentano
5 (0.23 mmol, 22 µL), seguido por adición por goteo de TiCl₄ (0.23 mmol, 0.23 ml, 1M en CH₂Cl₂). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Después de terminación, el solvente se removió *in vacuo*. La imina cruda resultante se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con NaBH₄
10 (1.5 mmol, 60 mg) a 0°C. Después se agitó por 1 hora a 0°C, la reacción se diluyó con NH₄Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La remoción del solvente y purificación adicional en cromatografía en
15 columna instantánea proporcionó el compuesto del título como un aceite viscoso; R_f 0.58 (EtOAc-Hexanos, 1:1, v/v); EM (ES⁺): 594 (M+H⁺).

Método B: A una solución de (S)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida (0.15 mmol, 80.0 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agregó carboxialdehído de ciclopentano
20 (0.23 mmol, 22 µL), AcOH (10 µL), y NaBH(OAc)₃ (0.45 mmol, 95.0 mg). Después de la agitación durante la noche a
25 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una

solución de NaHCO_3 saturada y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron y concentraron. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-Hexano) proporcionó el compuesto del título como aceite viscoso; R_f 0.58 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES^+): 594 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 203

Ácido (*S*)-2-{5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[*b*]azepin-1-ilmetil}-ciclopropancarboxílico



15

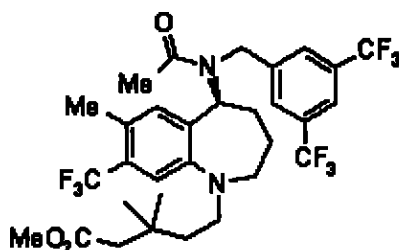
Se preparó el compuesto del título por un procedimiento similar (Método B) como se describe en el Ejemplo 202 para (*S*)-*N*-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-*N*-(1-ciclopentil-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida, usando, (*S*)-*N*-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-*N*-(7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-il)-acetamida y éster metílico del ácido 2-formil-ciclopropancarboxílico; R_f 0.46 (EtOAc-Hexano, 1:1, v/v); EM (ES^+): 639.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

469
468**Ejemplo 204**

Ácido (S)-5-{5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-il}-3,3-dimetil-pentanoico

5



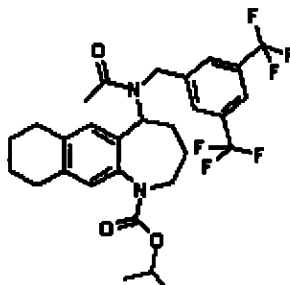
10 Se preparó el compuesto del título por un
procedimiento similar (Método B) como se describe en el
Ejemplo 202 para (S)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(1-
ciclopentil-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b]azepin-5-il)-acetamida, usando, N-(3,5-Bis-
15 trifluorometil-bencil)-N-(7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-il)-acetamida y éster metílico
del ácido 3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico; R_f 0.41 (EtOAc-
Hexano, 1:1, v/v); EM (ES+): 655.2 (M+H⁺).

20

Ejemplo 205

Síntesis de éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5,7,8,9,10-octahidro-
nafto[2,3-b]azepin-1-carboxílico

25



5

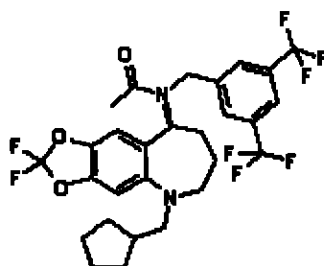
El compuesto del título puede ser preparado usando procedimiento análogos a la síntesis de éster terc-butílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico

10 (Ejemplo 140), partiendo con 5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-ilamina y cloroformiato de isopropilo.

Ejemplo 206

Síntesis de (S)-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-ciclopentilmetil-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-9-il)-amino

15



20

A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-9-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico (0.26 mmol) en DCM (5 ml) se

25

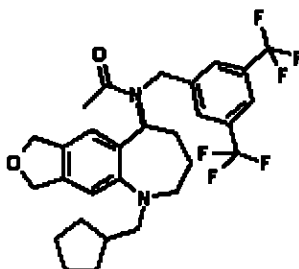
agregó ácido trifluoroacético (1 ml). Después de la agitación por 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con bicarbonato de sodio (5 ml) y se diluyó con DCM (20 ml). Los orgánicos se separaron y se acron sobre sulfato de sodio. El
5 solvente se removió y el producto se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano (5-20%) para eluir. Esto proporcionó N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-9-il)-acetamida como un aceite. Este
10 intermediario crudo en DCM (diclorometano) (5 ml), se agregó ciclopentilcarbaldehído (1.3 mmol), ácido acético (cat.) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.6 mmol). Después de la agitación por 14 horas, la reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se enfrió rápidamente con carbonato de sodio concentrado (5
15 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo vacío. El producto se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano (5-20%) para eluir. Esto proporcionó el compuesto del título como una espuma. EM (ES+): 593 (M+H).

20

Ejemplo 207

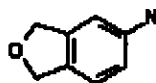
Síntesis de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(5-ciclopentilmetil-3,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-2-oxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-9-il)-acetamida

25



5

Etapa 1. Preparación de 1,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilamina.



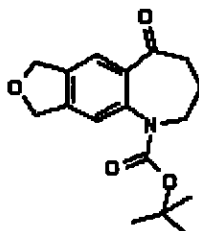
A una solución de 1,3-dihidro-isobenzofurano (83.2 mmol) en ácido sulfúrico (75 ml) enfriada en un baño helado, se agregó una solución de nitrato de potasio (83.2 mmol) en ácido sulfúrico (25 ml) por goteo. Después de la agitación por 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en hielo y lo precipitado resultante se colectó en un material sinterizado de vidrio. Lo precipitado se lavó con agua (200 ml) y se secó sobre vacío. Lo precipitado se disolvió en etanol (250 ml) y se agregó dihidrato de cloruro de estaño (273.6 mmol). Después del calentamiento a 70°C por 2 horas, se diluyó con agua (200 ml), se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se neutralizó con 5N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se removió para proporcionar el compuesto del título como un sólido bronceado. H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.50 (bs, 2H), 5.02 (s, 4H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz,

4/3
A72

1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

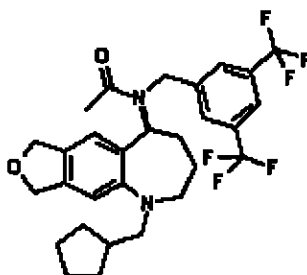
Etapa 2. Preparación de éster terc-butílico del ácido 9-Oxo-1,3,6,7,8,9-hexahidro-2-oxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-5-

5 carboxílico



10 Se preparó el compuesto del título usando procedimientos análogos al ejemplo 182 (Síntesis de éster ciclopentílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-metil-8-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico, etapas 3-7), partiendo con 1,3-
15 Dihidro-isobenzofuran-5-ilamina en la etapa 3 y reemplazando fósgeno/ciclopropanol con di-t-butyl dicarbonato en la etapa 7.

Etapa 3. Preparación de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-
20 (5-ciclopentilmetil-3,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-2-oxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-9-il)-acetamida

4/7/4
473

5

El compuesto del título debe ser preparado usando procedimientos descritos en el Ejemplo 185 (Síntesis de éster terc-butílico del ácido 9-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-5-
10 aza-ciclohepta[f]inden-5-carboxílico) y Ejemplo 207 (Síntesis de (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-ciclopentilmetil-2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxa-5-aza-ciclohepta[f]inden-9-il)-amina) partiendo de éster terc-butílico de ácido 9-Oxo-1,3,6,7,8,9-hexahidro-2-oxa-5-aza-
15 ciclohepta[f]inden-5-carboxílico.

20

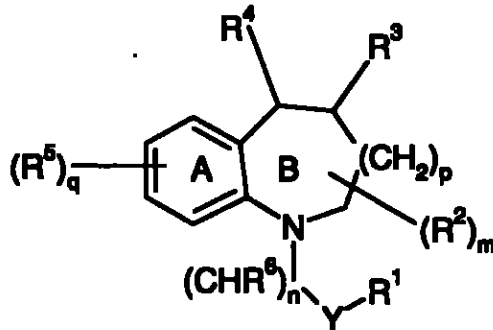
4/5
A7A

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

- 5 1. Un compuesto de fórmula I .

10



caracterizado porque

- n es 0, 1, 2, ó 3;
 m es 0, 1, 2, ó 3;
 15 p es 1 ó 2;
 q es 0, 1, 2, ó 3;
 Y es un enlace, C=O, o S(O)_t; en donde t es 0, 1, ó 2;
 R¹ se selecciona de un grupo que consiste de
 hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo, arilo, alquenilo C₂-C₆,
 20 haloalquilo C₁-C₆, alquilheterocíclico C₁-C₆, cicloalquilo
 C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆,
 heterociclilo, alquilalcohol C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi,
 alquenilo -OC₂-C₆, haloalquilo -OC₁-C₆, alquilheterocíclico -
 OC₁-C₆, cicloalquilo -OC₃-C₈, alquilocicloalquilo -OC₁-C₆, -NR⁷R⁸
 25 y alquilarilo -OC₁-C₆, -O-heterocíclico, y

476
A75

alquilheterocíclico $-OC_1-C_6$; siempre que R^1 no sea hidroxí cuando Y es $S(O)_t$, CO o cuando n y 'y' son ambos cero; y en donde cada grupo de cicloalquilo, arilo y heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 a 3- grupos seleccionados
 5 independientemente de oxo, hidroxí, halo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilalcohol C_1-C_6 , $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, alquilo $C_0-C_3NR^{11}R^{12}$, alquilo $C_1-C_3COR^{11}$, alquilo $C_0-C_6COOR^{11}$, ciano, alquilcicloalquilo C_1-C_6 , fenilo, alquilcicloalquilo $-OC_1-C_6$,
 10 alquilarilo $-OC_1-C_6$, alquilheterocíclico $-OC_1-C_6$, alquilarilo C_1-C_6 ;

R^2 está unido únicamente a átomos de carbono y es un grupo seleccionado independientemente de hidrógeno, hidroxí, halo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,
 15 alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, alquilo $C_0-C_6NR^{11}R^{12}$, alquilo $C_0-C_6COR^{11}$, alquilo $C_0-C_6COOR^{11}$, ciano, nitro, alquilcicloalquilo C_0-C_6 , fenilo, y alquilarilo heterociclilo C_0-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , y haloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 es hidrógeno;

20 R^4 es un grupo representado por la fórmula $-NR^9R^{10}$;

R^5 se selecciona de un grupo que consiste de hidrógeno, hidroxí, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilarilo C_1-C_6 , alquilheterociclilo C_1-C_6 , arilo, heterocíclico, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 ,
 25 alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alqueno $-OC_2-C_6$, haloalquilo $-OC_1-C_6$ -

477
A76

alquilo $C_0-C_6NR^7R^8$, alquilo $C_0-C_6COR^7$, alquilo $C_0-C_6CO_2R^7$,
 alquilo $CO-C_6CONR^7R^8$, $CONR^7SO_2R^8$, $NR^7SO_2R^8$, NR^7COR^8 , $N=CR^7R^8$,
 ONR^7R^8 , $S(O)_tR^7$, $SO_2NR^7R^8$, alquilalcohol C_1-C_6 ,

$-OC_1-C_6$ alquiheterocíclico, y $-OC_1-C_6$ alquilarilo,
 5 en donde cada grupo de alquilo, cicloalquilo, arilo y
 heterocíclico es opcionalmente sustituido por oxo, alquiloxi,
 ariloxi; y donde cualquiera de los dos grupos R^5 puede
 combinarse para formar un anillo fusionado saturado o
 insaturado, carbocíclico o heterocíclico de 5-7 elementos,
 10 opcionalmente sustituido, con el anillo A al cual están
 unido;

R^6 es seleccionado independientemente de un grupo
 que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,
 hidroxilo, COR^7 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alquenilo $-OC_2-C_6$,
 15 haloalquilo $-OC_1-C_6$, alquilo $C_1-C_6NR^{11}R^{12}$, cicloalquilo C_3-C_8 ,
 heterocíclico, arilo, y alquilcicloalquilo C_1-C_6 ;

cada R^7 es seleccionado independientemente de un
 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo
 C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo $-O-C_1-C_6$, haloalquilo C_1-C_6 , $-O-$
 20 arilo, cicloalquilo $-OC_3-C_8$, heterocíclico $-O-$, $-NR^{11}R^{12}$,
 alquilcicloalquilo $-C_1-C_6$, alquilcicloalquilo $-OC_1-C_6$,
 alquiheterocíclico $-OC_1-C_6$, alquiheterocíclico C_1-C_6 ,
 alquilarilo $-O-C_1-C_6$, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocíclico,
 arilo, y alquilarilo C_1-C_6 , en donde cada grupo alquilo,
 25 cicloalquilo, heterocíclico o arilo es opcionalmente

478
A77

sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, SO₂R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₆SO₂NR¹¹R¹², COOR¹¹, haloalquilo C₁-C₆, y NR¹¹R¹², ó R¹¹ y R¹² se combinan para formar un nitrógeno que
5 contiene un anillo heterocíclico que tiene 0, 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el heterociclo que contiene nitrógeno es opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo C₁-C₆;

cada R⁸ es seleccionado independientemente de un
10 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo -OC₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-arilo, cicloalquilo -OC₃-C₈, heterocíclico -O-, -NR¹¹R¹², alquilcicloalquilo -C₁-C₆, alquilcicloalquilo -OC₁-C₆, alquilheterocíclico -OC₁-C₆, alquilheterocíclico C₁-C₆,
15 alquilarilo -O C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocíclico, arilo, y alquilarilo C₁-C₆, en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o arilo es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo
20 C₁-C₆, y NR¹¹R¹², ó R¹¹ y R¹² se combinan para formar un nitrógeno que contiene un anillo heterocíclico que tiene 0, 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en donde el heterociclo que contiene nitrógeno es opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo
25 C₁-C₆;

R^9 es COR^7 o $S(O)_tR^7$ en donde R^7 es como se define anteriormente;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de arilo, alquilarilo C_1-C_6 , alquenilarilo C_2-C_6 , alquinilarilo C_2-C_6 ,
5 alquilheterocíclico C_1-C_6 , alquenilheterocíclico C_2-C_6 , alquilcicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquilarilo $-O-C_1-C_6$, y en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, oxo,
10 alquilo $-SC_1-C_6$, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_1-C_6 , alquinoilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alquenoiloxi C_1-C_6 , haloalcoxialquilo C_1-C_6 , alquilo C_0-C_6 , $NR^{11}R^{12}$, alquilarilo $-OC_1-C_6$, nitro, ciano, haloalquilalcohol C_1-C_6 , y alquilalcohol C_1-C_6 ;

15 R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocíclico, arilo, alquilarilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo cicloalquilo y heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados
20 independientemente de halógeno, alquilheterocíclico C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , o R^{11} y R^{12} se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, el cual puede tener 0, 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de
25 oxo, alquilo C_1-C_6 , COR^7 , y SO_2R^7 ;

o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezclas de diastereómeros del mismo, farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi C_1-C_6 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilheterocíclico C_1-C_6 , ariloxi, alquenoilo $-OC_2-C_6$, haloalquilo $-OC_1-C_6$, cicloalquilo $-OC_3-C_8$, alquilarilo $-OC_1-C_6$, heterocíclico OC_3-C_8 , y
10 alquilheterocíclico $-OC_1-C_6$.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi C_1-C_6 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilheterocíclico C_1-C_6 , ariloxi,
15 alquenoilo $-OC_2-C_6$, haloalquilo $-OC_1-C_6$, cicloalquilo $-OC_3-C_8$, alquilarilo $-OC_1-C_6$, heterocíclico OC_3-C_8 , y alquilheterocíclico $-OC_1-C_6$; R^4 es el grupo NR^9R^{10} y R^9 se selecciona de un heterocíclico o alquilheterocíclico opcionalmente sustituido.

20 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi C_1-C_6 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , alquilheterocíclico C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilarilo C_1-C_6 , ariloxi, alquenoilo $-OC_2-C_6$, haloalquilo $-OC_1-C_6$,
25 cicloalquilo $-OC_3-C_8$, heterocíclico OC_1-C_6 , alquilarilo $-OC_1-$

457
440

C₆, y alquilheterocíclico -OC₁-C₆; R⁴ es el grupo NR⁹R¹⁰ y en donde R⁹ es COR⁷.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es cero; y es un
5 enlace; y R¹ es alquilarilo, alquilheterocíclico, alquilocicloalquilo en donde los grupos alquilo, arilo, cicloalquilo y heterocíclico son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, oxo, -COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi
10 C₁-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilarilo C₁-C₆, ariloxi, alquenilo -OC₂-C₆, haloalquilo -OC₁-C₆, cicloalquilo -OC₃-C₈, y alquilarilo -OC₁-C₆.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque p es 1.

15 7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque p es 2.

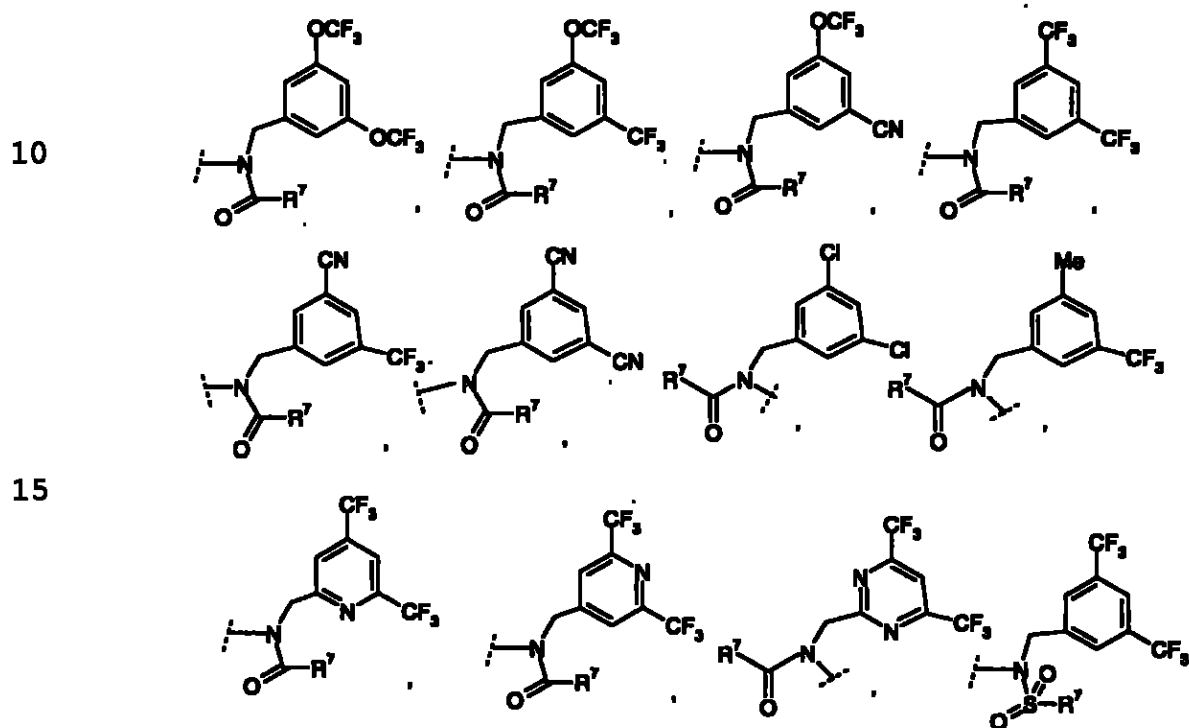
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque p es 1 ó 2; n es 0 ó 1; m es 0 y q es 1-3.

20 9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n y m son independientemente 0 ó 1; y q es 2 ó 3.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, ó 3, caracterizado porque q es 2 y los
25 grupos R⁵ se combinan para formar un anillo opcionalmente

sustituido de cinco o seis elementos, fusionado con el anillo A, en donde dicho anillo fusionado puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos enlazadores independientemente seleccionados de oxígeno u N u NH.

- 5 11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^4 se selecciona del grupo que consiste de:



12. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

- 25 éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-

483
482

trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-
trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-
carboxílico,

éster etílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-
5 bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-
tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-
tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

10 éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2,3,4,5-
15 tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-bromo-2,3,4,5-
tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-
20 bencil)-metoxycarbonil-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-carboxílico,

25 éster etílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-

484
483

trifluorometil-bencil)-amino]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-8-trifluorometil-2,3,4,5-

5 tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-8-fluoro-7-trifluorometil-
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
10 trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-7-trifluorometil-
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-4,4-dimetil-7-trifluorometil-
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

15 éster isopropílico del ácido 6-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-8-trifluorometil-3,4,5,6-
tetrahidro-2H-benzo[b]azocina-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 6-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-9-trifluorometil-3,4,5,6-

20 tetrahidro-2H-benzo[b]azocina-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-9-trifluorometil-3,4,5,6-
tetrahidro-2H-benzo[b]azocina-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 4-[Acetil-(3,5-bis-
25 trifluorometil-bencil)-amino]-7-trifluorometil-2,3,4,5-

485
A

tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 5-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico,

5 éster isopropílico del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-carboxílico, o una sal, solvato, enantiómero o diastereómero, o mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 13. Un método para antagonizar la actividad de CETP, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, a un paciente en
15 necesidad del mismo.

 14. Un método para tratar o prevenir dislipidemia, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los
20 mismos farmacéuticamente aceptables, a un paciente en necesidad del mismo.

 15. Un método para tratar Enfermedades Cardiovasculares, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad el mismo, una cantidad
25 farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o

456
40

una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, a un paciente en necesidad del mismo.

16. Un método para tratar o prevenir la
5 aterosclerosis, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables a un paciente.

17. Un método de conformidad con la
10 reivindicación 10, caracterizado porque la regulación descendente de la actividad de CETP resulta en un decremento en el colesterol LDL.

18. Un método para prevenir la
disminución de colesterol LDL en plasma en un mamífero,
15 caracterizado porque comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables a un paciente en necesidad del mismo.

19. Un método para tratar y/o prevenir
20 las secuelas patológicas debido a niveles altos de colesterol LDL en plasma en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla
25 de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables,

9/27
AB

a un paciente en necesidad del mismo.

20. Un método para tratar y/o prevenir las secuelas patológicas debido a niveles inferiores de colesterol HDL en plasma en un mamífero, caracterizado porque
5 comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, a un paciente en necesidad del mismo.

10 21. Un método para tratar y/o prevenir la obesidad, caracterizado porque comprende administrar una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables a
15 un paciente en necesidad del mismo.

22. Una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de conformidad con la reivindicación I y un portador, diluyente y/o excipiente.

20 23. Una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende administrar un compuesto de conformidad con la reivindicación I y un portador, diluyente y/o excipiente.

24. Uso de un compuesto de fórmula I para
25 la manufactura de un medicamento para tratar y/o prevenir la

aterosclerosis en un mamífero, que comprende administrar una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de los mismos a un paciente en necesidad del mismo.

5 25. Uso de un compuesto de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la
manufactura de un medicamento para tratar y/o prevenir la
arteriosclerosis en un mamífero, que comprende administrar
una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal,
10 solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de
diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables a
un paciente en necesidad del mismo.

15

20

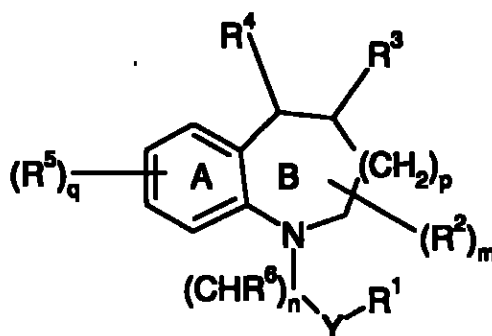
25

480
A88

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a
5 compuestos de fórmula I

10



en donde n, m, p, q, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son
como se definen en este documento y sus composiciones
farmacéuticas y métodos de uso son descritos por ser útiles
15 para el tratamiento de arterosclerosis y sus secuelas.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X16501	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/030907	International filing date (day/month/year) 07/10/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/10/2003
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/030907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/16 A61K31/55 A61P3/06 A61P9/10 C07D403/04
C07D403/12 C07D223/14 C07D223/32 C07D225/06 C07D405/12
C07D405/06 C07D413/04 C07D491/04

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

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	✓ US 6 586 448 B1 (DENINNO MICHAEL P ET AL) 1 July 2003 (2003-07-01) cited in the application the whole document	1-25

☐ 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

25 January 2005

Date of mailing of the international search report

01/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Petersham 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/030907

429
441

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 the Authority, namely:
Although claims 13-21 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

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/030907

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6586448	B1	01-07-2003	
		US 6197786 B1	06-03-2001
		US 2004092550 A1	13-05-2004
		AU 752566 B2	19-09-2002
		AU 5440199 A	10-04-2000
		BG 105428 A	31-01-2002
		BR 9913810 A	19-06-2001
		CA 2344350 A1	30-03-2000
		CN 1318058 T	17-10-2001
		CZ 20010955 A3	12-12-2001
		EA 4674 B1	24-06-2004
		EE 200100166 A	17-06-2002
		EP 1114031 A1	11-07-2001
		HR 20010201 A1	30-04-2002
		HU 0103506 A2	28-01-2002
		WO 0017164 A1	30-03-2000
		ID 28026 A	03-05-2001
		JP 2002526475 T	20-08-2002
		JP 2004339239 A	02-12-2004
		NO 20011350 A	09-05-2001
		NZ 509840 A	26-11-2002
		PL 347099 A1	25-03-2002
		SK 3542001 A3	04-06-2002
		TR 200100768 T2	23-07-2001

492

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

X 16501

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

8 July 2005

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2004/030907

International filing date (day/month/year)
07.10.2004

Priority date (day/month/year)
08.10.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D223/16, A61K31/55, A61P3/06, A61P9/10, C07D403/04, C07D403/12, C07D223/14, C07D223/32,

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 56.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

For further options, see Form PCT/ISA/220

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

Name and mailing address of the ISA.  European Patent Office D-80289 Munich Tel +49 89 2369-0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2369-4465	Authorized Officer Seymour, L. Telephone No +49 89 2399-8684 
--	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/030907

45
AGA

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/030907

45
A95

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 13-21 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. as above relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

47
296

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12,22-25
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

498
A7

Re Item III

Claims 13-21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following document:
D1: US-B1-6 586 448

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds differ from those of D1 in that they are tetrahydrobenzo[b]azepines or -azocines rather than tetrahydroquinolines.

3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

The problem underlying the present application lies in the provision of further CETP inhibitors.

The applicant has demonstrated that a representative selection of compounds of claim 1 solve this problem (see p. 30).

Document D1 discloses compounds having the said activity, where the difference in structure lies in the size of the central heterocyclic moiety. No incentive can be found that would lead the person skilled in the art to alter the prior art compounds in this way. The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is therefore considered as involving an inventive step.

499
498

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 13-21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓	()	()	() ✓
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud ✓	()	()	() ✓
Descripción de la invención ✓	()	()	() ✓
Dibujos de ser estos pertinentes. ✓	()	()	() ✓
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓	()	()	() ✓
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha


abril 5 de 2006

5/1/00

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI-LILLY AND COMPANY

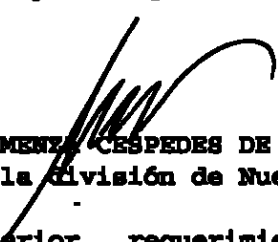
REFERENCIA	Radicación No.	06 33248
	Solicitud internacional	US2004/030907
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7736

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 JUL 2006
jramos