



Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-359115

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS HETEROCICLICOS UTILES COMO AGENTES
ANABOLICOS PARA GANADO

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Abril de 2009



No. 09-035915-00000-0000

Fecha 2009-04-07 16:45:11

Fm 11 PATENTE I/II

Act 411 PRESENTACION

Dep 2020 NUECREACION

Eve 378 FASE NACIONAL

Folios 292

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000055

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER LIMITEDDirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9 NJ Gran BretañaNacionalidad o Domicilio: BritánicaLugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: 1) Jessica BOYLE, 2) Ashley Edward FENWICK, 3) David Morris GETHIN
4) Catherine Frances McCUSKER,Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ Gran BretañaNacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/003027

Fecha

Octubre 3, 2007Publicación Internacional No. WO 2008/044127

Fecha

Abril 17, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS HETEROCICLICOS UTILES COMO AGENTES
ANABOLICOS PARA GANADOClasificación Internacional (51) C07D 487/06, A61K 31/55, A61P 3/00, A61P 43/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 13, 2006

(31) Número de Solicitud

60/826,419

9

C mpr bante de pag N . 09-25, 657Fecha Abril 1 de 2009

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-129.345

☐

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035915- -00000-0000

Fecha 2009-04-07 16:45:11 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYI Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 292

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 25,657
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	082754187	91094656	01/04/2009	7,928,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	540,000.00

SUN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ratsbeck y/o Ann Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salazar

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Meli

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Stephane Drogin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 8th May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
17th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
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):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

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.

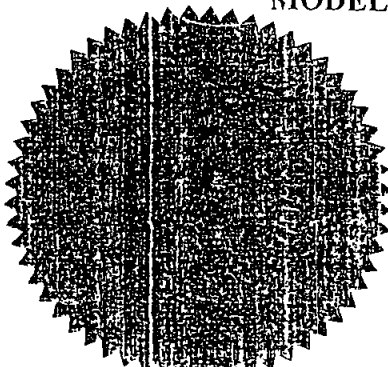
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

[Handwritten Signature]

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



7

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

on the/le **12 May 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No **H014598**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**



S. Kemsley

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/044127 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/06 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/IB2007/003027

(74) Agents: DROUIN, Stéphane et al., Pfizer Global Re-
search and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich
CT13 9NJ (GB).

(22) International Filing Date: 3 October 2007 (03.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/829,419 13 October 2006 (13.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

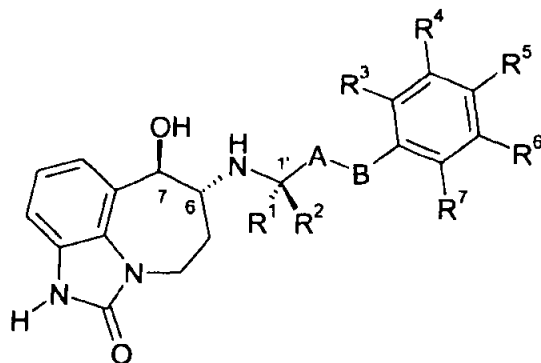
(75) Inventors/Applicants (for US only): BOYLE, Jessica
[GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
FENWICK, Ashley, Edward [GB/GB]; Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sand-
wich, Kent CT13 9NJ (GB). GETHIN, David, Morris
[GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). Mc-
CUSKER, Catherine Frances [GB/GB]; Pfizer Global

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— with international search report

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS ANABOLIC AGENTS FOR LIVESTOCK ANIMALS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) and
pharmaceutically acceptable salts thereof are ag-
onists at the beta-2 adrenoceptor. They are useful
as feed additives for livestock animals.

WO 2008/044127 A1

HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS ANABOLIC AGENTS FOR LIVESTOCK ANIMALS

The present invention relates to a series of 6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk]-[1]benzazepin-2(1*H*)-ones. More particularly it relates to a series of 6-(aryl-1-methylalkyl)amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1*H*)-ones. The compounds act as agonists at the beta-2 adrenoceptor and are useful as anabolic agents for livestock animals.

BACKGROUND

The primary focus in livestock production remains efficiency via optimising the conversion of feed into lean meat. Feed constitutes a high proportion of the total economic investment in the final stages of livestock production, and hence there is a continued demand for agents which enhance feed conversion ratio (FCR). The most effective way of improving FCR is via metabolic manipulation to enhance the animals' potential to deposit muscle protein, which also provides obvious benefits in yield grade and carcass composition.

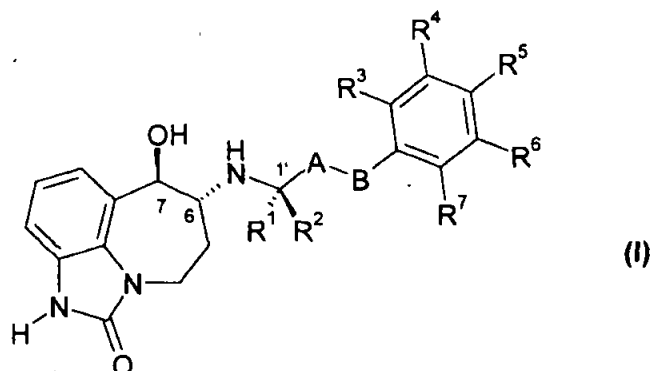
One approach to achieving higher quality meat and improving the meat yield is to administer agents that are agonists at the beta-2 adrenoceptor. Examples of agents registered for such use in livestock animals are Zilmax™ (zilpaterol) and Optaflexx™ (ractopamine). Zilpaterol is (±)-trans-6-(isopropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1*H*)-one. Zilpaterol and similar analogues were first disclosed in FR2534257 and subsequently their use as animal feed additives was discussed in FR2608046 and EP272976. Ractopamine is (±)-4-(3-([2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino)butyl)phenol and was first disclosed by van Dijk and Moed, (Recl. Trav. Chim. Pays Bas, 1973, 92, 1281-1279). Its use as a feed additive was described in GB2133986. Both zilpaterol and ractopamine are administered during the latter stages of a production animal's life and cause an activation of a biological cascade mechanism, starting with interaction at the beta-2 adrenoceptor, which promotes and enhances lean muscle growth. A series of aryloxypropanolamines for improving livestock production have been recently disclosed in US-6841563.

There is a continuing need for alternative beta-2 adrenoceptor agonists for use as agents to improve meat production in livestock animals, and particularly for agonists with improved properties. For reasons of economy, the agent should preferably provide the desired improvement in meat production at a low dose. It must also not produce any undesired effects in the target animal. Finally, the meat produced by the animal must be safe for human consumption, which implies that the residual levels of the agent in the meat must be minimised. The ideal agent will therefore have a high affinity for, and be a fully efficacious agonist at, the beta-2 adrenoceptor of the target animal species. It will have a high degree of selectivity for this receptor, and it will be rapidly cleared from the animal in order to minimise the presence of residues in the meat without requiring an extended withdrawal period. A zero-day withdrawal period provides the maximum economic benefit to the farmer. Thus it is an aim of this invention to provide compounds which have a high affinity, selectivity, agonist efficacy and/or potency at

the beta-2 adrenoceptor of relevant livestock animals, and/or that are rapidly metabolically cleared from the animal.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect, the present invention provides a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A is $-\text{CH}_2-$; and

B is $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, or $-\text{OCH}_2-$; or

$-\text{A-B}-$ is $-\text{CH}=\text{CH}-$;

one of R^1 and R^2 is CH_3 and the other is H;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are each independently selected from H, R^8 and R^9 ; or

R^4 and R^5 together are $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ or $-\text{OCH}_2\text{O}-$, and R^3 , R^6 and R^7 are each independently selected from H, R^8 and R^9 ;

R^8 is halo, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{OCH}_2-(\text{C}_3\text{-C}_5 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl})$, $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ cycloalkyl})$ or NH_2 ; and

R^9 is $-\text{OH}$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ haloalkyl})$ or $-\text{NHSO}_2(\text{phenyl})$.

In a further aspect, the present invention provides a feed additive for a livestock animal comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a yet further aspect, the present invention provides a method of improving meat yield or meat quality in a livestock animal comprising administering to said livestock animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a yet further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a medicament.

In a yet further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

For the purposes of the present document, the following definitions apply.

"Alkyl" means a saturated monovalent hydrocarbon radical C_nH_{2n+1} which may be linear or branched.

C_1 - C_4 alkyl includes methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl (1-methylethyl), *n*-butyl, *sec*-butyl (1-methylpropyl), isobutyl (2-methylpropyl) and *tert*-butyl (1,1-dimethylethyl).

"Cycloalkyl" means a saturated monovalent monocyclic or bridged or fused polycyclic hydrocarbon radical. C_3 - C_5 cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl and cyclopentyl.

"Halo" includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

Haloalkyl means an alkyl group as defined above wherein one or more hydrogen atoms is replaced by a halogen atom selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine. When the group contains more than one halogen atom then these atoms may be the same or different. Haloalkyl includes perhaloalkyl, i.e. an alkyl group wherein all the hydrogen atoms are replaced by halogen atoms. C_1 - C_4 haloalkyl groups include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chlorodifluoromethyl, 2-bromoethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-iodopropyl, and 2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl.

The compounds of formula (I) have three asymmetric carbon atoms (chiral centres), labelled 1', 6 and 7 in the structural formula. Certain embodiments of the substituents R^3 to R^7 may include additional chiral centres. Unless otherwise indicated, formula (I) depicts the relative stereochemistry at the three centres C-1', C-6 and C-7. It is not intended that the representation of formula (I) should be taken as implying the absolute stereochemistry at these centres. Accordingly, the present invention includes individual enantiomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof, including racemates. Where there is an additional chiral centre in a substituent then the invention includes diastereomeric mixtures as well as individual stereoisomers.

The compounds of formula (I) wherein -A-B- is -CH=CH- may exist as geometric isomers. Unless otherwise indicated, no particular geometry is implied by this notation. Accordingly, the present

12

4

invention encompasses such compounds in the *cis* (Z-) or *trans* (E-) configuration, as well as mixtures of these geometric isomers.

Certain compounds of formula (I) may exist in more than one tautomeric form. The present invention encompasses all such tautomers, as well as mixtures thereof.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

The compounds of formula (I) are able to form addition salts with acids. Certain compounds of formula (I) which have an acidic functional group are able to form salts with suitable bases. Such salts are included within the scope of the present invention to the extent that they are acceptable for veterinary or pharmaceutical use.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate,

13

camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinafoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

The compounds of formula (I) and their salts may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of formula (I) and their salts may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

The compounds of formula (I) and their salts may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, or -SO₃⁻Na⁺) or non-ionic (such as -N⁺(CH₃)₃) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The present invention also includes so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I). Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Examples of prodrugs in accordance with the invention include:

- (i) derivatives of the C-7 hydroxyl function such as esters and acyloxymethyl ethers, wherein the hydrogen of the hydroxyl group is replaced by an acyl group such as (C₁-C₆ alkyl)CO- or (optionally substituted aryl)CO-, or by an acyloxymethyl group such as (C₁-C₆ alkyl)CO₂CH₂-; and
- (ii) derivatives of the C-6 secondary amine function such as amides and carbamates, wherein the hydrogen of the amine group is replaced by an acyl group such as (C₁-C₆ alkyl)CO- or by an alkyloxycarbonyl group such as (C₁-C₆ alkyl)OCO-.

Certain of the options for R³ to R⁷ may also be amenable to the formation of prodrugs.

In a further aspect, the present invention provides processes for the preparation of a compound of formula (I), or a pharmaceutically, veterinarily or agriculturally acceptable salt thereof, or a pharmaceutically, veterinarily or agriculturally acceptable solvate (including hydrate) of either entity, as illustrated below.

It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of the invention. This may be achieved by conventional

methods, for example as described in "Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), and references therein.

The following processes are illustrative of the general synthetic procedures which may be adopted in order to obtain the compounds of the invention.

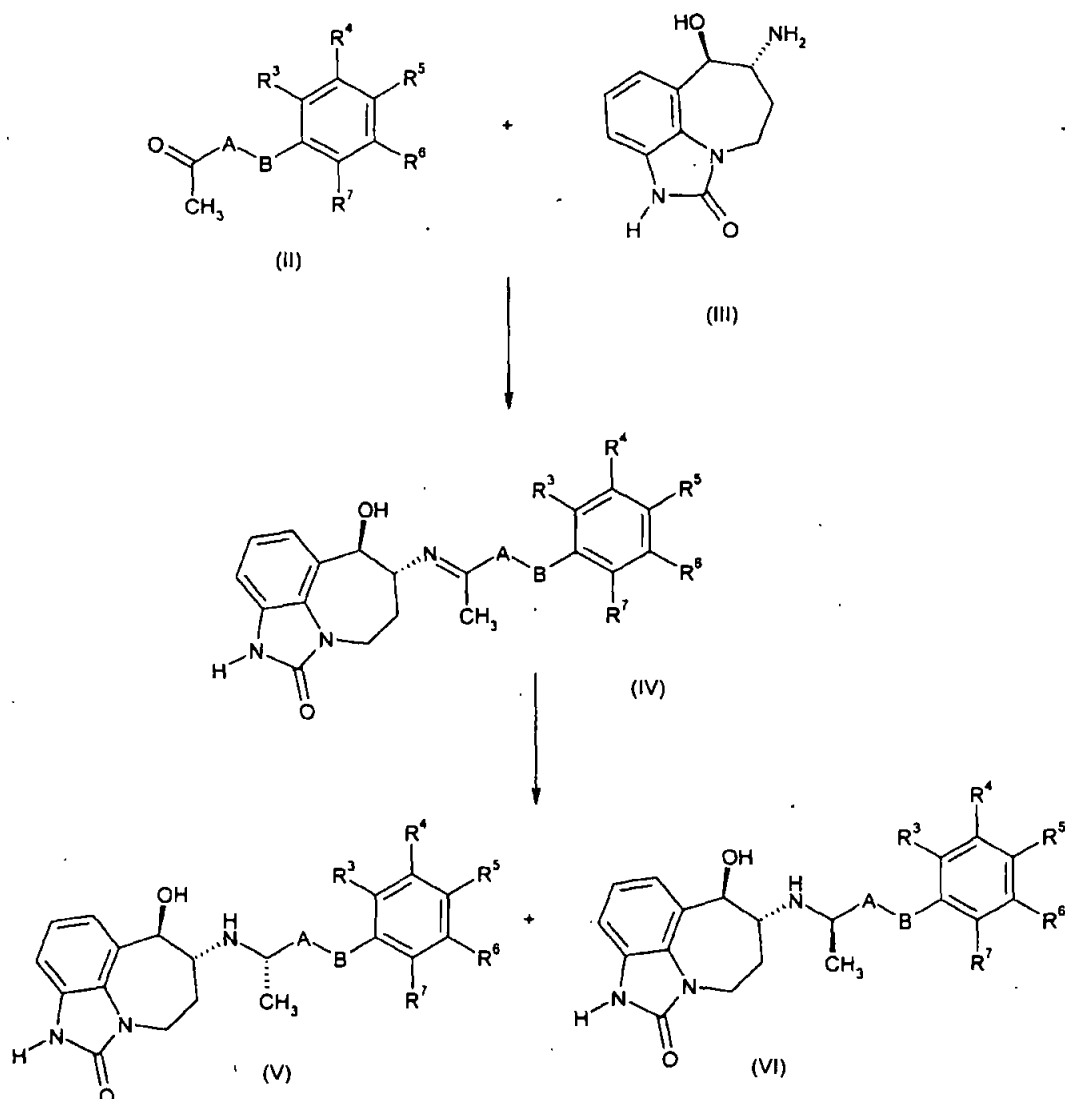
When one or more of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , and R^7 contain reactive functional groups then additional protection may be provided, according to standard procedures, during the synthesis of compounds of formula (I). In the processes described below, for all synthetic precursors used in the synthesis of compounds of formula (I), the definitions of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , and R^7 , wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , and R^7 , are as defined for formula (I), are intended to optionally include suitably protected variants, P^3 , P^4 , P^5 , P^6 , and P^7 . Such suitable protecting groups for these functionalities are described in the references listed below and the use of these protecting groups where needed is specifically intended to fall within the scope of the processes described in the present invention for producing compounds of formula (I) and its precursors. When suitable protecting groups are used, then these will need to be removed to yield compounds of formula (I). Deprotection can be effected according to standard procedures including those described in the references listed below.

1. Preparation of compounds of Formula (I)

1.1. Reductive Amination

Compounds of formula (I) may be synthesised by the reductive amination of the methyl ketones of formula (II), wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A and B are as defined for formula (I), using the amino-alcohol of formula (III), as illustrated in Scheme A:

9
Scheme A



wherein the wedge and dashed bonds indicate the relative stereochemistry of the 6-amino and 7-hydroxy substituents. The skilled person will appreciate that the individual enantiomers or the racemate of formula (III) may be used for the reductive amination reaction.

A variety of reaction conditions may be used. In general, reaction of the amino-alcohol (III) with the ketones of formula (II) yields an imine, (IV), which may be reduced *in situ* to give compounds of formula (I). Imine formation is achieved by standard methods, for example, by reaction of the amino-alcohol (III) with the ketones (II) in an alcoholic solvent, preferably methanol, in the presence of a base, such as triethylamine or potassium hydroxide. Reaction conditions may vary from room temperature to 50°C for periods ranging from 10 minutes to 60 hours, optionally under nitrogen and optionally heating in a microwave. Compounds of formula (I) may then be prepared by *in situ* imine reduction, typically using

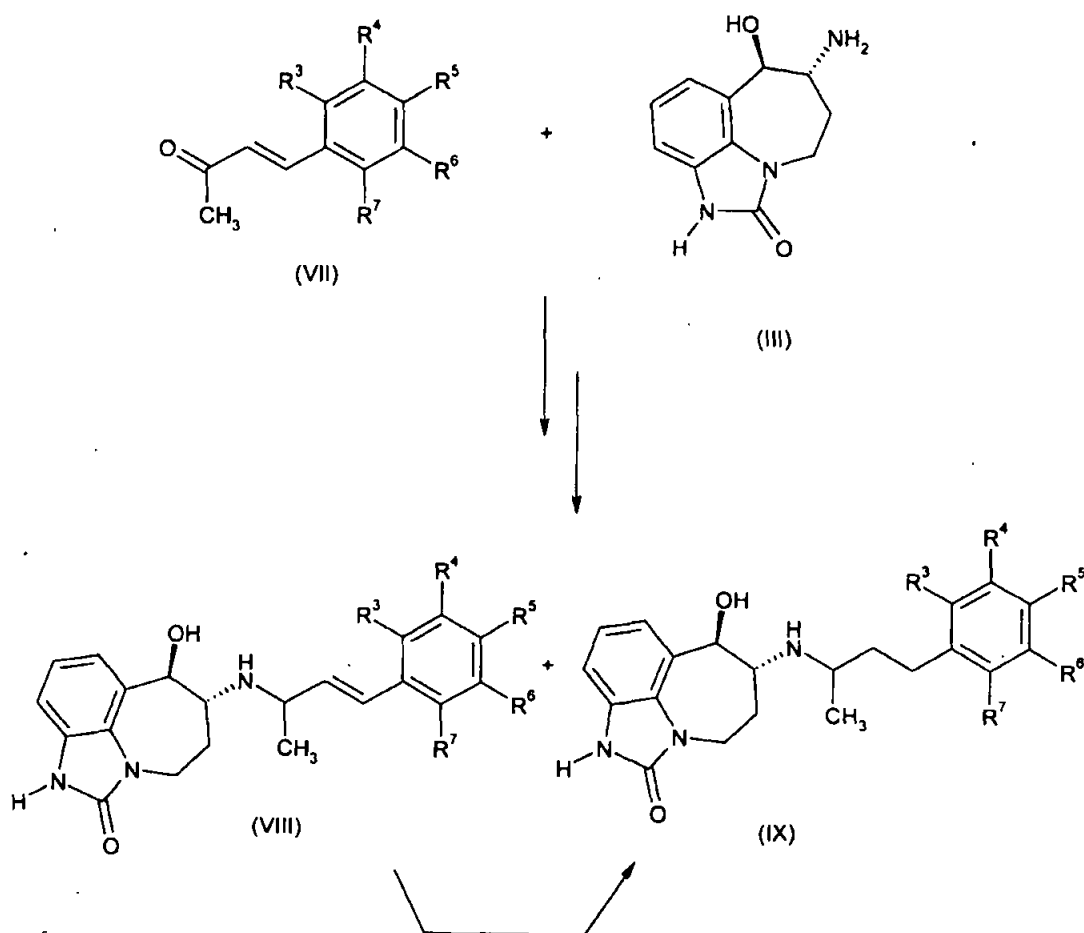
10

sodium borohydride or sodium cyanoborohydride, at temperatures ranging from 0°C to 60°C for 1 – 60 hours, typically overnight.

The imine reduction proceeds with a range of diastereoselectivities, though no predictive trend has yet been observed.

Compounds of formula (I) wherein A-B is CH=CH may be prepared using similar conditions to those described above by reductive amination of the amino-alcohol (III) with the α,β -unsaturated enones of formula (VII) wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are as defined for formula (I), as illustrated in Scheme B.

Scheme B.



Using excess borohydride reducing agent will also reduce the double bond, so using enones of formula (VII) may yield compounds of formula (I) wherein A-B is CH₂-CH₂ or A-B is CH=CH, i.e. compounds of formula (IX) or compounds of formula (VIII).

19

11

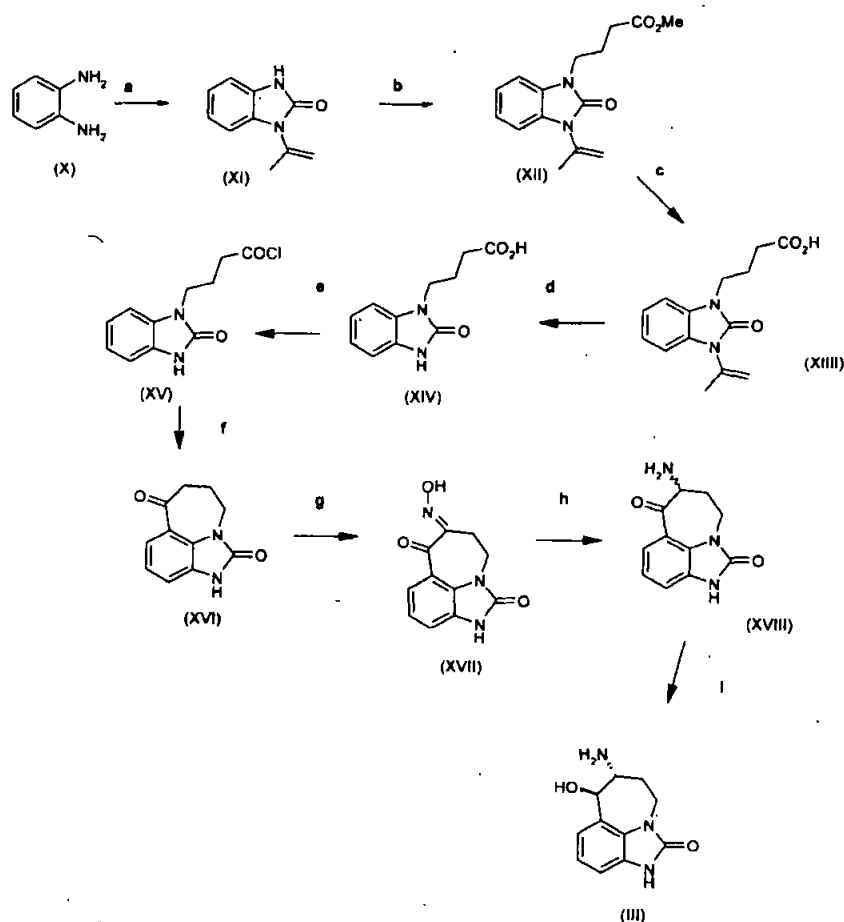
Compounds of formula (I) wherein A-B is $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ may also be prepared from compounds of formula (I) wherein A-B is CH=CH using standard reducing agents, such as hydrogen in the presence of a metal catalyst such as Wilkinson's catalyst, palladium on carbon or platinum oxide in a protic solvent, for example methanol, or those described in "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" edited by S.D.Burke and R.L.Danheiser.

2. Preparation of tricyclic intermediates

2.1 Aminoalcohol (III)

The amino-alcohol of formula (III) may be prepared as shown in Scheme C.

Scheme C



- a) Ethyl acetoacetate, xylenes, 150°C; b) 4-Bromobutyric acid methyl ester, K_2CO_3 , acetone, reflux; c) 15% NaOH, THF, reflux; d) Conc HCl, THF; e) SOCl_2 , DCM; f) AlCl_3 , DCM, reflux; g) *t*-BuONO, HCl, AcOH, 40°C; h) Pd/C, H_2 , MeOH, conc. HCl, 1.5 atm; i) NaBH_4 , MeOH, 0°C;

The preparation of the compounds of formula (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) and (XVI) is disclosed in Tetrahedron Letters, 1995, 36, 9, 1387. The preparation of the compounds of formula (XVII) and (III) is disclosed in US Patent, US-4585770.

The enantiomers of the amino-alcohol (III) may be separated by chiral HPLC. N-protection facilitates the separation. Those skilled in the art will appreciate that a variety of N-protected compounds may be used, for example, the t-butyloxycarbamate prepared by reacting the amino-alcohol (III) with t-BOC-anhydride in a suitable solvent such as methanol, in the presence of a base such as triethylamine. Following chiral HPLC separation, the t-BOC protecting group may be removed by acid hydrolysis, for example, stirring in 4N HCl/dioxane at room temperature for several hours, typically 1 hour.

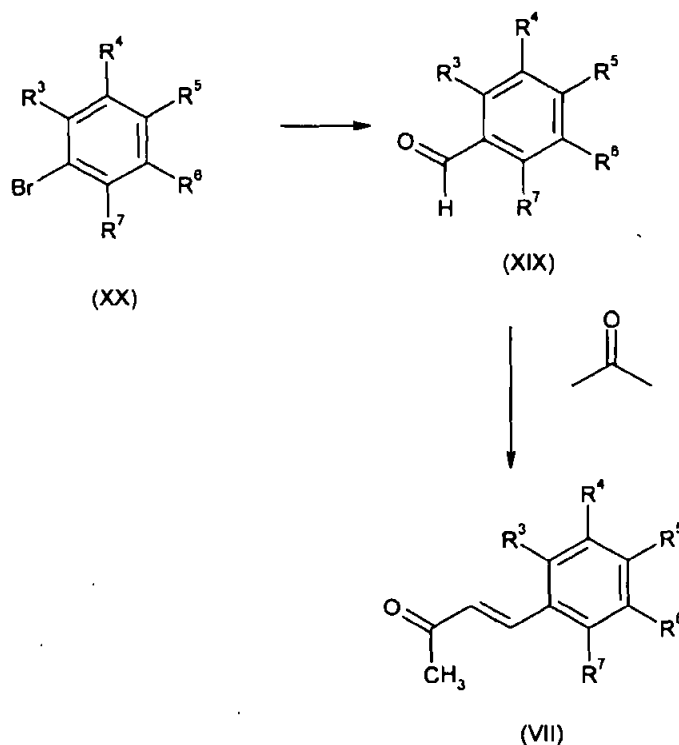
The desired enantiomer of the amino-alcohol (III) may also be prepared by the enantioselective reduction of the keto-oxime (XVII). Those skilled in the art will appreciate that the degree of enantioselectivity will depend on the catalyst, ligand, solvent and reaction temperature. Particularly useful conditions use hydrogen in the presence of a metal catalyst such as rhodium chloro(norbornadiene) dimer complexed with a ligand such as 1-[(S)-ferrocenyl-2-(R)-ethyl-1-dimethylamino)phenyl]-(S)-phosphino-1'-dicyclohexylphosphino-ferrocene (Solvias AG) in a protic solvent, typically aqueous methanol, at elevated temperatures, normally 80°C, for 10 – 40 hours, typically 16 hours.

3. Preparation of ketones (II)

Many of the methyl ketones of formula (II) used in the reductive amination procedure are commercially available. Those skilled in the art will appreciate that others may be prepared by experimental procedures as described in the literature.

3.1 Compounds wherein A-B is CH=CH

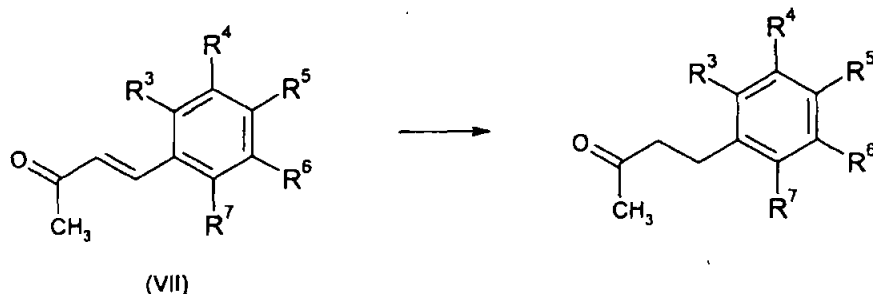
Enones of formula (VII) may be prepared according to the method illustrated in Scheme D from benzaldehydes of formula (XVII), wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined for formula (I), by a base catalysed condensation with acetone, typically using sodium hydroxide, as base, at 0°C.

13
Scheme D

Substituted benzaldehydes of formula (XIX), can be obtained by lithiation of the aryl bromides (XX) using, for example, *n*-butyl lithium in tetrahydrofuran, followed by reaction of the aryl lithium reagent with *N,N*-dimethylformamide. Alternatively, enones of formula (VII) may be prepared by reaction of aldehydes of formula (XIX) with 1-triphenylphosphoranyliden-2-propanone at reflux in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran for 5 – 20 hours, normally 12 hours.

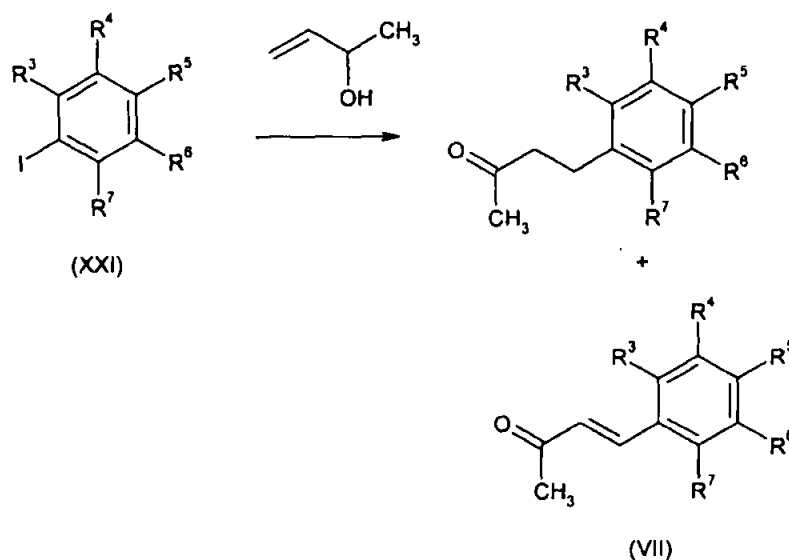
3.2 Compounds wherein A-B is CH_2-CH_2

Ketones of formula (II) wherein A-B is CH_2-CH_2 may be prepared from enones of formula (VII) wherein A-B is $CH=CH$ using standard reducing agents, such as hydrogen in the presence of a metal catalyst such as palladium on alumina in a suitable solvent, for example ethyl acetate, or those described in "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" edited by S.D.Burke and R.L.Danheiser, as illustrated in Scheme E.

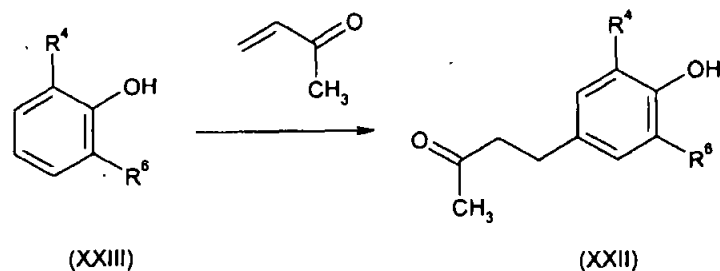
14
Scheme E.

Ketones of formula (II) wherein A-B is CH₂-CH₂ may also be prepared by Heck coupling of the iodo compounds (XXI) with but-3-en-2-ol using Pd(OAc)₂ as catalyst in a suitable solvent, such as *N,N*-dimethylformamide, in the presence of a base, such as triethylamine, with optionally added inorganic salts, such as lithium chloride, as illustrated in Scheme F. The α,β -enone, (VII), may be obtained as a by-product of this Heck coupling reaction.

Scheme F.

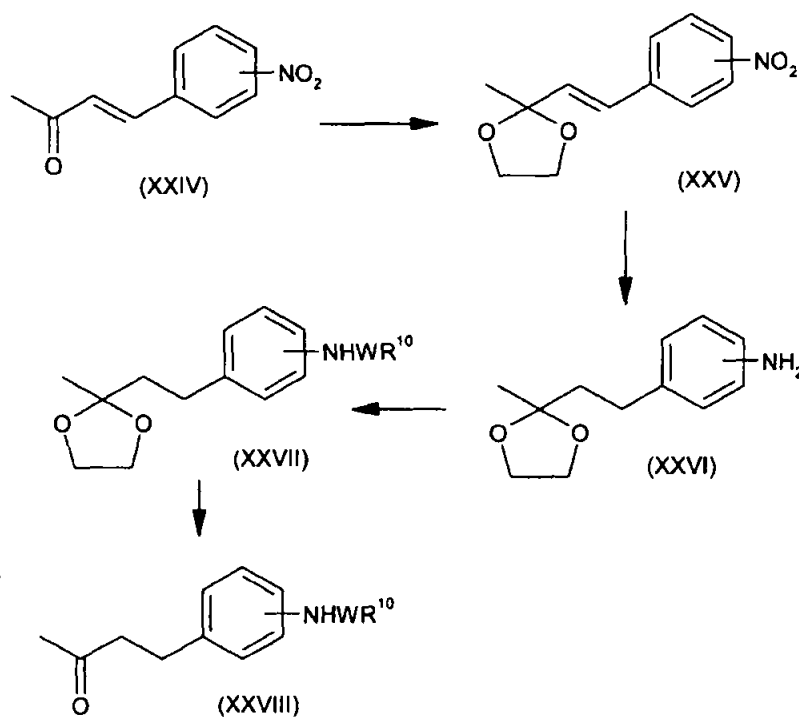


Compounds wherein R³ and R⁷ are both H, and R⁵ is OH, i.e. ketones of formula (XXII), wherein R⁴ and R⁶ are as defined for formula (I), may be obtained by reaction of the phenols of formula (XXIII) with methyl vinyl ketone in a suitable solvent, such as toluene, in the presence of an acid catalyst, typically sulphuric acid, as illustrated in Scheme G. Preferably, reagent addition occurs at 0°C followed by stirring of the reaction mixture for 2 – 24 hours, typically overnight.

15
Scheme G

Compounds of formula (XXVIII), wherein $W = -SO_2$ or $-CO$ and R^{10} is as defined for formula (I) may be prepared as shown in Scheme H.

Scheme H



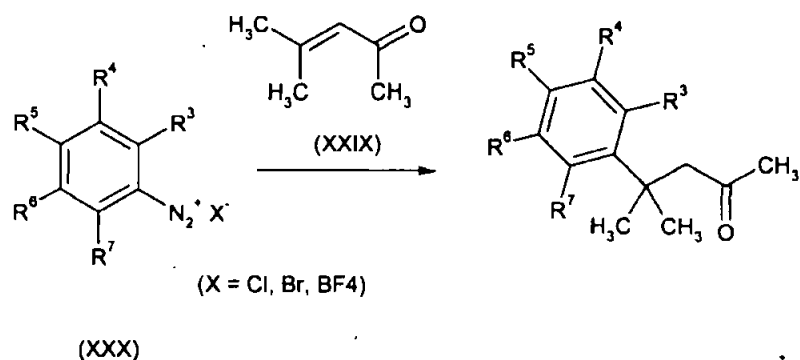
The enones of formula (XXIV) may be protected as the ethylene ketals of formula (XXV) by reaction with ethylene glycol in a suitable solvent, such as toluene, in the presence of an acid catalyst, such as *p*-toluene sulfonic acid by heating at reflux in a Dean-Stark apparatus for several hours, typically 5 hours. The amines of formula (XXVI) may be prepared from the compounds of formula (XXV) using standard reducing agents, such as hydrogen in the presence of a metal catalyst such as 10% palladium on carbon in a suitable solvent, for example methanol using a flow-through H-Cube hydrogenator, or those described in "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" edited by S.D.Burke and R.L.Danheiser. The amines of formula (XXVI) may be acylated and sulphonylated using

standard literature conditions well known to those skilled in the art. The ketals of formula (XXVII) may be deprotected by acid catalysed hydrolysis, for example, stirring in concentrated HCL/methanol at room temperature for several hours, typically 2 hours.

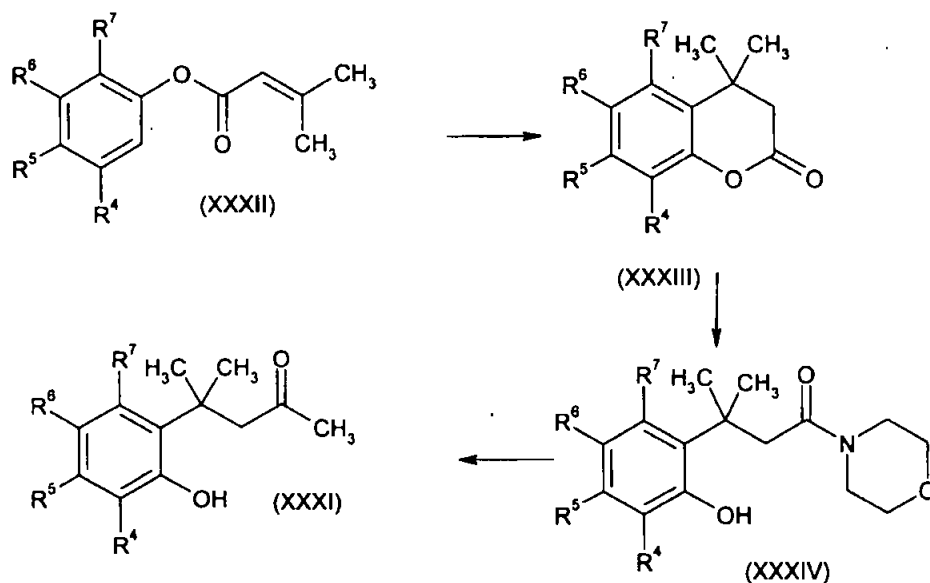
3.3 Compounds wherein A-B is $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$

Ketones of formula (II), wherein A-B = $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, may be prepared by the reductive arylation of 4-methylpent-3-en-2-one (XXIX) with benzenediazonium salts of formula (XXX) in a suitable aprotic solvent, such as *N,N*-dimethylformamide in the presence of a Lewis acid catalyst such as titanium tetrachloride, as illustrated in Scheme I.

Scheme I



Compounds wherein R³ is OH, i.e. the methyl ketones (XXXI) may be prepared by the sequence of reactions shown in Scheme J

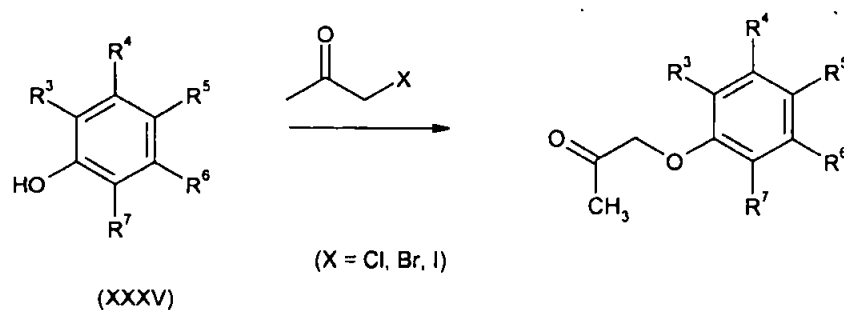
17
Scheme J

The chromanones of formula (XXXIII) may be prepared by stirring a solution of compounds (XXXII) in a suitable solvent, typically dichloroethane, in the presence of a Lewis acid, such as aluminium chloride, under nitrogen for 5 – 24 hours, typically overnight. The morpholinamides (XXXIV) are obtained by heating (XXXIII) in morpholine at elevated temperature, typically 85°C, for several hours, for example 2 hours. Reaction of the morpholinamides, (XXXIV), with methyl lithium in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, at reduced temperature, typically -60°C, under nitrogen yields the ketones of formula (XXXI).

3.4 Compounds wherein A-B is $\text{CH}_2\text{-O}$

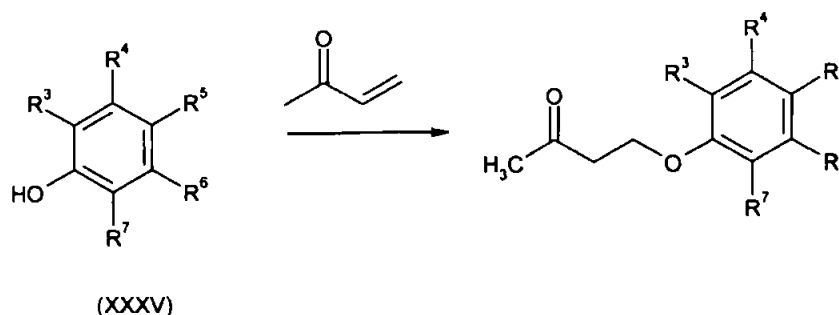
Alkylation of a monohaloacetone with phenols of formula (XXXV), or the corresponding phenolate anion, in a suitable aprotic solvent, such as acetonitrile, optionally in the presence of a base, for example triethylamine gives ketones of formula (II) in which A-B = $-\text{CH}_2\text{O}-$, as illustrated in Scheme K.

Scheme K

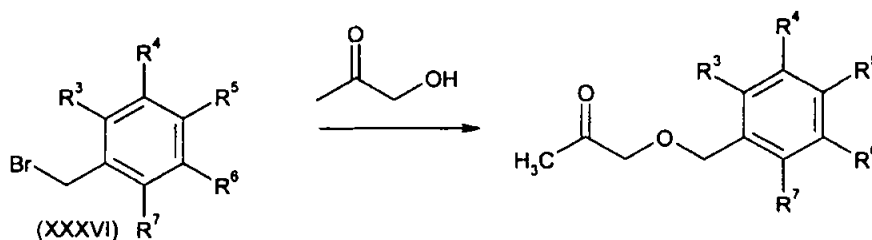


3.5 Compounds wherein A-B is $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$

Ketones of formula (II), wherein A-B = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, may be prepared by the reaction of phenols of formula (XXXV) with methyl vinyl ketone using procedures similar to those described in J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4, 985, as illustrated in Scheme L.

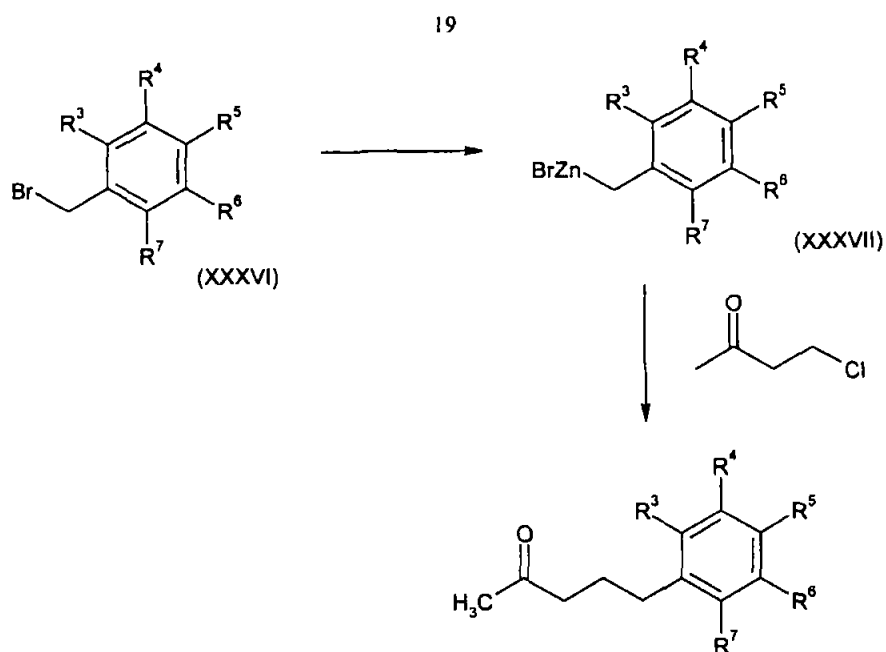
Scheme L**3.6 Compounds wherein A-B is $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$**

Ketones of formula (II), wherein A-B = $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, may be prepared by the alkylation of hydroxyacetone with the appropriate benzyl bromide, (XXXVI), by methods similar to those described in US-5360819, Example 36, as illustrated in Scheme M.

Scheme M**3.7 Compounds wherein A-B is $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$**

Ketones of formula (II), wherein A-B = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ may be prepared by an organometallic coupling of, for example, an organozinc reagent of formula (XXXVII) with 4-chloro-2-butanone optionally in the presence of a copper catalyst and lithium salts, as illustrated in Scheme N. Those skilled in the art will recognise that other organometallic reagents may be used.

Scheme N



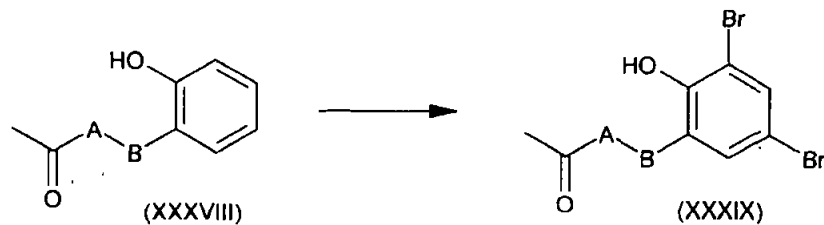
The organozinc reagents of formula (XXXVII) may be prepared from the corresponding benzyl bromides using standard literature procedures.

4. Miscellaneous transformations

It will be appreciated that certain of the substituents on the phenyl ring of the compounds of formula (II) will be amenable to further synthetic manipulation. For example, the methods illustrated in Schemes G and I result in products that contain a phenolic hydroxyl group. Where the corresponding ethers are required, then O-alkylation of these phenols can be effected by reaction with the appropriate organic halides using a base, such as potassium carbonate, in a suitable solvent such as acetone. Reactions are stirred at elevated temperatures, typically reflux for several hours, typically overnight.

Phenols of formula (XXXVIII), wherein A and B are as defined for formula (I), readily undergo standard substitution reactions.

Scheme O

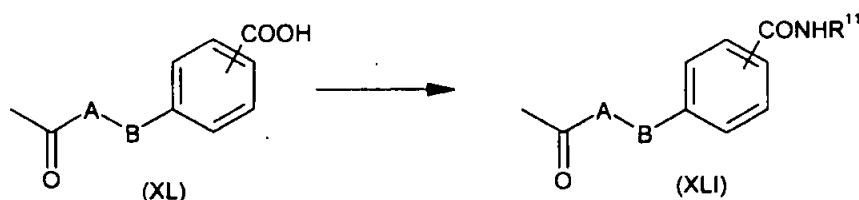


20

For example, compounds of formula (XXXIX) may be prepared by the reaction of compounds of formula (XXXVIII) with *N*-bromosuccinimide in a suitable solvent, such as *N,N*-dimethylformamide, at room temperature for 10 – 25 hours, typically 18 hours, as shown in Scheme O.

Amides of formula (XLI), wherein A and B are as defined for formula (I), may be prepared from the acids of formula (XL) as shown in Scheme P

Scheme P



Those skilled in the art will recognise that many standard literature reaction conditions may be used to effect such amide formation; some of these are reviewed in "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N.Montalbetti and V.Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852. For example, the acids of formula (XL) may be converted to the corresponding acid chlorides by reaction with oxalyl chloride in a suitable solvent, such as *N,N*-dimethylformamide. These acid chlorides may be reacted with amines of formula R¹¹NH₂ in a suitable solvent such as dichloromethane.

It will also be appreciated by persons skilled in the art that, within certain of the processes described, the order of the synthetic steps employed may be varied and will depend *inter alia* on factors such as the nature of other functional groups present in a particular substrate, the availability of key intermediates, and the protecting group strategy (if any) to be adopted. Clearly, such factors will also influence the choice of reagent for use in the said synthetic steps.

The skilled person will appreciate that the compounds of the invention could be made by methods other than those herein described, by adaptation of the methods herein described and/or adaptation of methods known in the art, for example the art described herein, or using standard textbooks such as "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 or later editions).

It is to be understood that the synthetic transformation methods mentioned herein are exemplary only and they may be carried out in various different sequences in order that the desired compounds can be efficiently assembled. The skilled chemist will exercise his judgement and skill as to the most efficient sequence of reactions for synthesis of a given target compound.

21

In a preferred embodiment, -A- is $-\text{CH}_2-$ and -B- is $-\text{CH}_2-$, or $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, or -A-B- is $-\text{CH}=\text{CH}-$. In a more preferred embodiment -A- is $-\text{CH}_2-$ and -B- is $-\text{CH}_2-$.

When -A-B- is $-\text{CH}=\text{CH}-$ then the double bond preferably has the *trans*- (or *E*-) configuration.

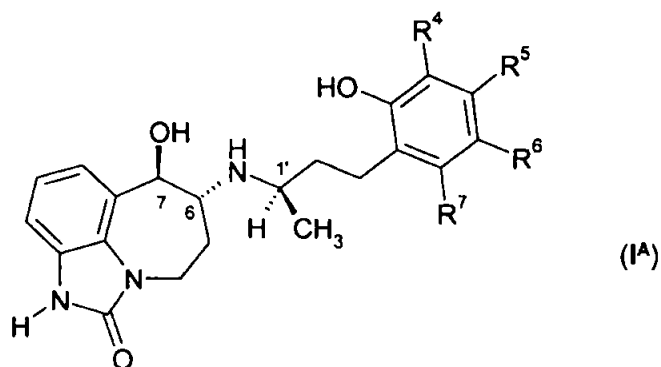
In another preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^8 is halo, $-\text{CN}$, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1$ - C_4 alkyl), or $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$ cycloalkyl, and R^9 is $-\text{OH}$ or $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_3 alkyl).

In another preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^1 is H and R^2 is methyl such that the compound of formula (I) has the $1'R, 6R, 7R$ relative configuration. More preferably the compound of formula (I) has the $1'R, 6R, 7R$ absolute configuration.

In another preferred embodiment of the compounds of formula (I), $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are each independently selected from H, R^8 and R^9 , provided that at least two of $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are H; or R^4 and R^5 together are $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ or $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, and R^3, R^6 and R^7 are H; R^8 is halo, $-\text{CN}$, C_1 - C_4 alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1$ - C_4 alkyl), or $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$ cycloalkyl; and R^9 is $-\text{OH}$ or $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_3 alkyl).

In another preferred embodiment of the compounds of formula (I), one of $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 is R^8 or R^9 , another two of $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are H or R^8 , and the other two of $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are H; R^8 is halo, $-\text{CN}$, C_1 - C_4 alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1$ - C_4 alkyl), or $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$ cycloalkyl; and R^9 is $-\text{OH}$ or $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_3 alkyl). More preferably R^9 is $-\text{OH}$.

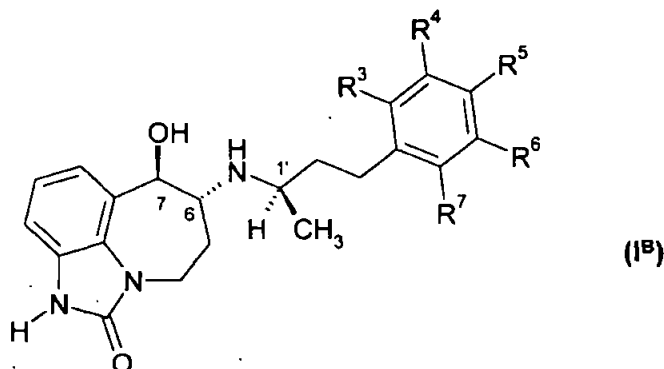
Another preferred embodiment is a compound of formula (I^A)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein two of $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are H or R^8 , and the other two of $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are H; and R^8 is halo, $-\text{CN}$, C_1 - C_4 alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1$ - C_4 alkyl), or $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$ cycloalkyl.

Another preferred embodiment is a compound of formula (I^A) or a pharmaceutically acceptable salt thereof that has the $1'R, 6R, 7R$ absolute configuration.

Another preferred embodiment is a compound of formula (I^B)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 is R^8 or R^9 , and the other four of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are H; R^8 is halo, -CN, (C₁-C₄)alkyl, -CF₃, -O-(C₁-C₄ alkyl), or -O-CH₂-(C₃-C₅)cycloalkyl; and R^9 is -OH.

Another preferred embodiment is a compound of formula (I^B) or a pharmaceutically acceptable salt thereof that has the 1'*R*, 6*R*, 7*R* absolute configuration.

In embodiments of the compounds of formula (I), (I^A) and (I^B) wherein R^8 is halo then preferably it is fluoro or chloro. In embodiments of the compounds of formula (I), (I^A) and (I^B) wherein R^8 is (C₁-C₄)alkyl then preferably it is methyl, ethyl, propyl or isopropyl, and more preferably it is methyl. In embodiments of the compounds of formula (I), (I^A) and (I^B) wherein R^8 is (C₁-C₄) haloalkyl then preferably it is trifluoromethyl. In embodiments of the compounds of formula (I), (I^A) and (I^B) wherein R^8 is -O-(C₁-C₄)alkyl then preferably it is methoxy, ethoxy, propoxy or isopropoxy, and more preferably it is methoxy. In embodiments of the compounds of formula (I), (I^A) and (I^B) wherein R^8 is -O-CH₂-(C₃-C₅)cycloalkyl then preferably it is cyclopropylmethoxy.

Preferred individual compounds of formula (I) are:

(6*R**, 7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*R**)-1-methyl-3-phenylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**, 7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*S**)-1-methyl-3-phenylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*, 7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*RS*)-1-methyl-3-phenylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*, 7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*R*)-1-methyl-3-phenylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*, 7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*S*)-1-methyl-3-phenylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*R**)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*S**)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*RS*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*R*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*S*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*R**)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*S**)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*RS*)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*R*)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*S*)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*R**)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*S**)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*RS*)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*R*)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*S*)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*R**)-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-(((1*S**)-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*RS*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*R*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*S*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylpropyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;

(6*R**,7*R**)-6-[[[(1*R**)-3-(4-(cyclopropylmethoxy)phenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;
 (6*R**,7*R**)-6-[[[(1*S**)-3-(4-(cyclopropylmethoxy)phenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;
 (6*R*,7*R*)-6-[[[(1*RS*)-3-(4-(cyclopropylmethoxy)phenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one;
 (6*R*,7*R*)-6-[[[(1*R*)-3-(4-(cyclopropylmethoxy)phenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one; and
 (6*R*,7*R*)-6-[[[(1*S*)-3-(4-(cyclopropylmethoxy)phenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one.

Further preferred individual compounds of formula (I) are:

(6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-[(1*R**)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one
 (6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-[(1*S**)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[(1*RS*)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[(1*S*)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one
 (6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-[(1*R**)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one
 (6*R**,7*R**)-7-hydroxy-6-[(1*S**)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[(1*RS*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[(1*R*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[(1*S*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R**,7*R**)-6-[(1*R**)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R**,7*R**)-6-[(1*S**)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-6-[(1*RS*)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-6-[(1*R*)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,

33

25

(6R,7R)-6-[[[(1S)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one,
(6R*,7R*)-6-[[[(1R*)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one,
(6R*,7R*)-6-[[[(1S*)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one,
(6R,7R)-6-[[[(1RS)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one,
(6R,7R)-6-[[[(1R)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one, and
(6R,7R)-6-[[[(1S)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one.

The compounds of formula (I) are agonists at the beta-2 adrenoceptor. In particular they have good efficacy at the bovine and/or porcine beta-2 adrenoceptor, as demonstrated in the assays set out below in the Examples.

The compounds of formula (I) may be used to improve meat production in livestock animals. Examples of livestock animals include ruminants such as cows, bulls, heifers, steers, goats, sheep and minor species such as buffalo, bison and antelopes. Other examples include pigs, boars, gilts, sows and avians such as chickens, ducks, geese and turkeys. A preferred use is in the improvement of meat production in cattle, swine and poultry.

Beta-2 agonists have also been reported to improve muscle production and feed efficiency in farmed fish. Accordingly, the compounds of formula (I) may find use in the production of fish such as, for example, tuna, salmon and trout.

The compounds of formula (I) may be administered to the animal by any suitable route. A preferred route of administration for improving meat production in livestock animals is the oral route. For such administration, the compounds of formula (I) may be added to the animals' food, drinking water, or any other material ingested by the animals, such as a salt lick.

The compounds of formula (I) may be added directly to the feed or drinking water, or may be presented as a concentrate for addition to the feed or drinking water.

The concentrate may be a solid or a liquid. Solid concentrates include simple mixtures of the compounds with a solid diluent such as corn starch, and compositions wherein the compounds are adsorbed onto the diluent. Examples of other diluents include alfalfa meal, rice hulls, corncob grits, bone meal, soybean meal, ground corn; inorganic diluents such as limestone, sodium chloride; vitamin

34

26

and mineral mixes. Liquid concentrates include solutions and suspensions in water or another suitable vehicle, such as an oil, especially a vegetable oil.

A suitable concentrate for addition to feed comprises:

Active agent	0.1 to 2wt%	for example 0.5wt%
Crushed limestone	0.5 to 9wt%	for example 4.5wt%
Rice hulls	90 to 99wt%	for example 94.5wt%
Mineral oil	0.1 to 3wt%	for example 1wt%

The concentration of the compound of formula (I) in the feed or water should be adjusted such that each animal receives a maximally effective amount. For cattle, an intake of between 0.1 and 1000mg/animal/day, particularly 0.1 to 100mg/animal/day, may be suitable. Preferably the amount may be between 0.5 and 50mg/animal/day, and more preferably between 1 and 25mg/animal/day. For cattle consuming 10kg of feed per day, these administration rates can be achieved by adding the compounds of formula (I) to the feed at an inclusion rate of 0.01 to 100ppm, 0.01 to 10ppm, 0.05 to 5ppm, and 0.1 to 2.5ppm respectively.

Compounds of the present invention may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof).

For example, compounds of formula (I) may be used in combination with other feed additives used in livestock production; for example, polyether ionophores such as monensin, salinomycin, narasin, lasalocid and laidlomycin; antibiotics such as the tetracyclines, bacitracin, tylosin, tiamulin, lincomycin, virginiamycin, quinolone antibacterials and carbadox; melengesterol acetate; agents for the prevention or treatment of sub-acute rumen acidosis such as sodium bicarbonate, acarbose and other amylase or glucosidase inhibitors; carcass quality / anabolic agents such as ractopamine, salbutamol, almeterol and other beta adrenergic ligands; enzymes, minerals, vitamins and other supplements. The man skilled in the art will recognise that the agents listed above are examples of a wide range of feed additives which may be used in combination with compounds of formula (I). Other examples are referred to in "2006 Feed Additive Companion" and "Handbook of Feed Additives 2006".

Compounds of formula (I) may also be used in combination with anabolic agents such as zearanol, trenbolone acetate and oestradiol; and growth hormones such as bovine somatotropin and porcine somatotropin. Compounds of formula (I) may also be used in combination with agents used in animal welfare; for example endectocides such as ivermectin, doramectin, moxidectin, abamectin and other macrocyclic lactones; anthelmintics such as levamisole, albendazole and other benzimidazole carbamates, morantel, pyrantel; ectoparasitocides such as pyrethroids, arylpyrazoles, neonicotinoids.

The compounds of formula (I) may also be used in the treatment of diseases of animals in which beta-2 agonists have, or may have, a beneficial effect. In particular, the compounds of formula (I) may be used in the treatment of respiratory diseases of animals, including the treatment of heaves in horses.

The compounds of formula (I) also have agonist activity at the human beta-2 adrenoceptor and so are potentially useful in human medicine.

Beta-2 agonists are currently used to treat allergic and non-allergic airways diseases such as asthma and chronic obstructive airways disease (COPD). Treatment guidelines for these diseases include both short and long acting inhaled beta-2 agonists. Short acting, rapid onset beta-2 agonists are used for "rescue" bronchodilation, whereas, long-acting forms provide sustained relief and are used as maintenance therapy.

Bronchodilation is mediated via agonism of the beta-2 adrenoceptor expressed on airway smooth muscle cells, which results in relaxation and hence bronchodilation. Thus, as functional antagonists, beta-2 agonists can prevent and reverse the effects of all bronchoconstrictor substances, including leukotriene D4 (LTD4), acetylcholine, bradykinin, prostaglandins, histamine and endothelins. Because beta-2 receptors are so widely distributed in the airway, beta-2 agonists may also affect other types of cells that play a role in asthma. For example, it has been reported that beta-2 agonists may stabilize mast cells. The inhibition of the release of bronchoconstrictor substances may be how beta-2 agonists block the bronchoconstriction induced by allergens, exercise and cold air. Furthermore, beta-2 agonists inhibit cholinergic neurotransmission in the human airway, which can result in reduced cholinergic-reflex bronchoconstriction.

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the beta-2 receptor is involved. More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member

selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,

- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
- acute lung injury,
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

In addition to the airways, it has also been established that beta-2 adrenoceptors are also expressed in other organs and tissues and thus the compounds of formula (I) may have application in the treatment of other diseases such as, but not limited to those of the nervous system, premature labor, congestive heart failure, depression, inflammatory and allergic skin diseases, psoriasis, proliferative skin diseases, glaucoma and in conditions where there is an advantage in lowering gastric acidity, particularly in gastric and peptic ulceration.

When used in human therapy, the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts will generally be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on the particular mode of administration.

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include: solid formulations such as tablets; capsules containing particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); and chews; multi- and nano-particulates; gels; solid solutions; liposomes; films, ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol,

polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in *fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms* such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

38

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human use are typically pliable water-soluble or water-swellaible thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula (I) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (I) may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic

and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma et al (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA poly(DL-lactic-coglycolic) acid (PGLA) microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

40

32

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as L-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 0.001mg to 10mg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 0.001mg to 40mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of formula (I) are particularly suitable for an administration by inhalation.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

42

34

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.001mg to 5000mg depending, of course, on the mode of administration. For example, an intravenous daily dose may only require from 0.001mg to 40mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

When used for the treatment of human airway disease, the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts may advantageously be used in combination with a second pharmacologically active agent. Examples of such agents include: H3 antagonists, muscarinic M3 receptor antagonists, PDE4 inhibitors, glucocorticosteroids, adenosine A2a receptor agonists, modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase or syk kinase, and leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄.

Particularly preferred agents for such combination therapy are:

- glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate, and
- muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents including in particular ipratropium salts, namely bromide, tiotropium salts, namely bromide, oxitropium salts, namely bromide, perenzepine, and telenzepine.

EXAMPLES

The following non-limiting Examples illustrate the preparation of compounds of the formula (I).

In the following experimental details, nuclear magnetic resonance spectral data were obtained using Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300MHz, Bruker AM 250MHz or Varian T60 MHz spectrometers, the observed chemical shifts being consistent with the proposed structures. N.m.r chemical shifts are quoted in p.p.m downfield from

tetramethylsilane. In the data presented below, for some compounds, only key n.m.r. signals are listed. In the following Examples, where an Example is indicated as being a mixture of diastereoisomers, then the n.m.r. integrals shown refer to the relative ratio of integrals for the quoted chemical shift. Mass spectral data were obtained on a Finnigan Masslab Navigator, a Fisons Instrument Trio 1000, or a Hewlett Packard GCMS System Model 5971 spectrometer. The calculated and observed ions quoted refer to the isotopic composition of lowest mass. HPLC means high performance liquid chromatography. Where indicated, the following analytical HPLC methods have been used:

HPLC Method A:

Gilson system, 150 x 4.6 mm Gemini C18 5 μ m column;
Acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia [5:95 to 95:5], 1 ml/min.

HPLC Method B:

Gilson system, 150 x 4.6 mm LUNA C18(2) 5 μ m column;
Acetonitrile : ammonium formate (20 mM) [5:95 to 98:2], 1 ml/min.

HPLC Method C:

Gilson system, 250 x 4.6 mm Chiralcel OD-H 5 μ m column;
Ethanol : hexane [20:80], 1 ml/min.

HPLC Method D:

Gilson system, 250 x 4.6 mm ID Chiralpak AD-H, 5 μ m column;
Methanol : ethanol : hexane [5:15:80] with 0.1% v/v triethylamine, 1 ml/min.

HPLC Method E:

Gilson system, 250 x 4.6 mm ID Chiralpak OD-H, 5 μ m column;
Ethanol : hexane [20:80] with 0.1% v/v triethylamine, 1 ml/min

HPLC Method F:

Gilson system, 250 x 4.6 mm ID Chiralpak OD-H, 5 μ m column;
Ethanol : hexane [20:80], 1 ml/min.

Biological Test

Compounds of the present invention have been found to display activity in a cAMP assay selective for the bovine and porcine beta-2 adrenoceptors.

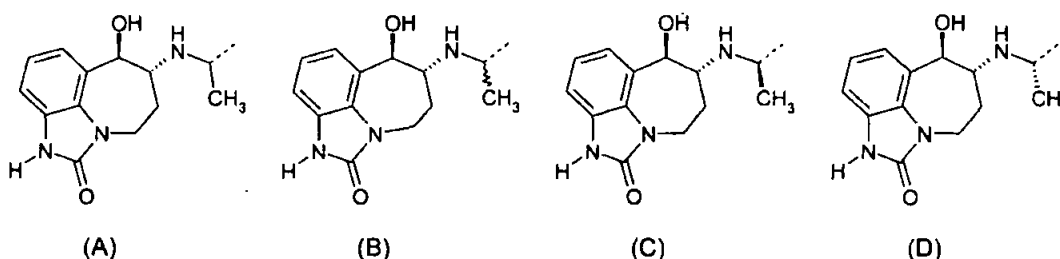
CHO cells transfected with the bovine or porcine beta-2 adrenoceptors were maintained in culture in DMEM/HAMS F12 + 10% FBS + 2mM glutamine + 500 μ g/ml geneticin (for the porcine receptor the medium was supplemented with 1.5mM HEPES) at 37°C with a 5% CO₂ atmosphere.

Cells were plated into 96 well viewplates in medium and incubated overnight at 37°C with a 5% CO₂ atmosphere. The cells were pre-incubated with 0.5mM IBMX in PBS for 30 minutes prior to incubation with increasing concentrations of experimental compound (5×10^{-12} to 10^{-5} M) for 30 minutes at 37°C with a 5% CO₂ atmosphere. At the end of the incubation time the compound was removed and the cells assayed for cAMP using the DiscoverX Hit Hunter cAMP II™ assay kit.

Duplicate samples were run for each experimental compound and the data generated was analysed using EC₅₀ analysis software in Graphpad Prism.

Room temperature means 20 to 25°C. N/A indicates no data available.

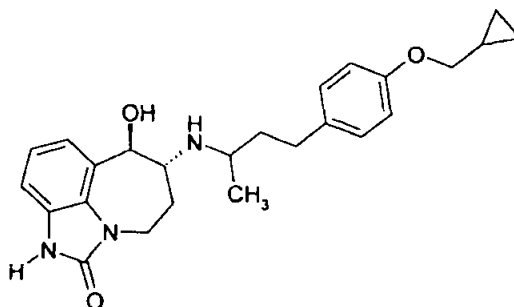
In the following Examples, structures are depicted as follows:



Unless specified otherwise, the wedge and dashed bonds indicate relative stereochemistry only. In particular, the 7-hydroxyl and the 6-N-substituent are oriented in a *trans* configuration, but the structures encompass both the 6*R*,7*R* and 6*S*,7*S* stereoisomers. Formula (A) represents a compound which is a mixture of epimers at the carbon atom bearing the methyl substituent. Formula (B) represents a compound which is a single, unidentified epimer at the carbon atom bearing the methyl substituent. Formulae (C) and (D) represent single epimers of known relative configuration. Thus, formula (A) represents a compound that is a mixture of (C) and (D), while (B) represents a compound that is either (C) or (D).

Example 1

6-((3-[4-(Cyclopropylmethoxy)phenyl]-1-methylpropyl)amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-2(1H)-one



A mixture of the compound of Preparation 1 (100 mg, 0.4 mmol), triethylamine (80 μ l, 0.6 mmol) and the compound of Preparation 12 (204 mg, 0.9 mmol) in methanol (2 ml) was stirred at room temperature for 18 h. Sodium borohydride (44 mg, 1.2 mmol) was added carefully and the reaction mixture was stirred at room temperature for another 18 h. The mixture was diluted with methanol (8 ml) and Amberlyst® 15

ion-exchange resin (3 g, prepared according to J. Org. Chem. 1998; 63, 3471-3473) was added. The mixture was shaken overnight and the solution was filtered off. The resin was washed with methanol (3 x 20 ml) and treated with ammonia in methanol (2N, 5 ml) to release the captured amino-alcohols. After shaking for 2 h, the solution was filtered off and the resin was washed with ammonia in methanol (2N, 2 x 5 ml). The combined methanol/ammonia washings were concentrated *in vacuo* to give the crude product. The residue was dissolved in acetonitrile : water (1:1, 1 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21.4 mm Gemini 5 μ m column), 20 ml/min, using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (1:9) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (9:1) gradient [100:0 to 20:80 from 2 to 20 min; 20:80 to 0:100 from 20 to 25 min]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 1a (60 mg) as a mixture of 4 diastereoisomers.

Alternative route

To a suspension of the compound of Preparation 1 (15.5 g, 60.5 mmol) in methanol (80 ml) was added potassium hydroxide (1.0 g, 18.2 mmol). After stirring for 30 min, a solution of the compound of Preparation 12 (14.5 g, 66.5 mmol), in methanol (80 ml), was added and the reaction mixture was cooled to 0°C. Sodium cyanoborohydride (5.7 g, 90.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and then at room temperature for 48 h. The reaction mixture was quenched with water (30 ml) and concentrated *in vacuo*. A portion of the residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 40M cartridge, wet with dichloromethane) with gradient elution, dichloromethane : methanol [1:0 to 8:2]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 1b (540 mg) as a pair of enantiomers.

To a solution of the compound of Example 1b (540 mg, 1.3 mmol) in methanol (5 ml) was added dropwise hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 1.3 ml). After stirring for 1 h, diethyl ether (3 ml) was added dropwise and the precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether. The solid was re-dissolved in warm methanol (8 ml) and precipitated with diethyl ether. After washing with diethyl ether, the solid was dried in a vacuum oven to give the compound of Example 1c (255 mg).

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
1a	Mixture of 4 diastereoisomers	422.5	422.2	14	5.9
1c	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	422.4	422.2	12.2	4.8

Example 1a

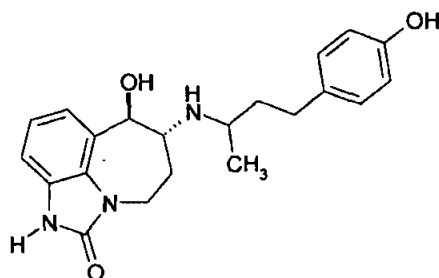
¹H-NMR (CD₃OD): 0.30 – 0.35 (2H), 0.49 – 0.60 (2H), 1.10 – 1.15 (3H), 1.20 – 1.22 (1H), 4.60 – 4.68 (1H), 6.75 – 6.85 (2H), 7.00 – 7.10 (4H), 7.14 – 7.20 (1H)

Example 1c

¹H-NMR (CD₃OD): 0.30 - 0.35 (2H), 0.58 - 0.62 (2H), 1.17 - 1.22 (1H), 1.35 - 1.43 (3H), 2.03 - 2.11 (2H), 4.80 - 4.84 (1H), 6.80 - 6.85 (2H), 7.04 - 7.06 (1H), 7.10 - 7.18 (3H), 7.29 - 7.32 (1H)

Example 2

7-Hydroxy-6-([3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



To a suspension of the compound of Preparation 1 (18.3 g, 71.5 mmol) in methanol (300 ml) was added triethylamine (24.9 ml, 179 mmol) and the compound of Preparation 106 (12.9 g, 78.6 mmol) in methanol. The reaction mixture was stirred at room temperature for 60 h, cooled to 0°C, and sodium borohydride (4.1 g, 107.2 mmol) was added portionwise. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was quenched with water and silica (100 g) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* and the product/silica mix was loaded onto a silica column (pre-wet with dichloromethane); the column was eluted with dichloromethane : methanol [1:0 to 4:6]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 2a (25.2 g) as a mixture of 4 diastereoisomers.

The compound of Example 2a (3.0 g, 8.2 mmol) was purified using a Biotage™ system with gradient elution, dichloromethane : methanol [1:0 to 7:3]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give a solid. This solid was further purified using a Biotage system with gradient elution, dichloromethane : methanol [85:15 to 65:35]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 2b (300 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method B - retention time 11.74 min. Other appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 2c (323 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method B - retention time 12.00 min.

The compound of Example 2c (148 mg, 0.4 mmol) was dissolved in ethanol : hexane (1:4) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 21.4 mm Chiralcel OD-H, 10 µm column, 10 ml/min) using ethanol : hexane [1:4] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 2d (68 mg) as a single enantiomer. HPLC Method C - retention time 14.96 min

39

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
2a	Mixture of 4 diastereoisomers	N/A		13.4	6.1
2b	First eluting pair of enantiomers – HPLC method A	368.1	368.2	298	121
2c	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	368.2	368.2	13.1	2.9
2d	Single enantiomer	368.1	368.2	3.6	1.9

Example 2a

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.00 – 1.18 (3H), 4.60 – 4.65 (1H), 6.60 – 6.66 (2H), 6.84 – 6.89 (1H), 6.90 – 7.00 (3H), 7.00 – 7.11 (1H)

Example 2b

¹H-NMR (CD₃OD): 1.21 – 1.28 (3H), 4.72 – 4.77 (1H), 6.62 – 6.68 (2H), 6.96 – 7.04 (3H), 7.08 – 7.10 (1H), 7.11 – 7.13 (1H)

Example 2c

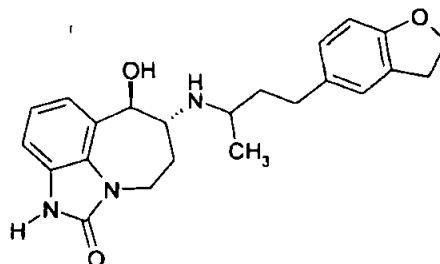
¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.90 – 1.00 (3H), 4.50 – 4.55 (1H), 6.79 – 6.85 (2H), 6.80 – 6.87 (1H), 6.90 – 6.96 (3H), 7.00 – 7.05 (1H)

Example 2d

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 – 1.13 (3H), 1.74 – 1.82 (2H), 4.63 – 4.66 (1H), 6.62 – 6.66 (2H), 6.97 – 7.09 (4H), 7.20 – 7.22 (1H)

Example 3

6-([3-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one



A mixture of the compound of Preparation 1 (117 mg, 0.5 mmol), triethylamine (100 μ l, 0.7 mmol) and the compound of Preparation 170 (190 mg, 1.0 mmol) in methanol (2 ml) was heated at 80°C in a microwave oven (300W) for 40 min. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, before addition of sodium borohydride (120 mg, 3.2 mmol). After stirring at room temperature for 18 h,

40

the mixture was diluted with methanol (8 ml) and Amberlyst® 15 ion-exchange resin (4 g, prepared according to (J. Org. Chem. 1998, 63, 3471-3473) was added. The mixture was shaken overnight and the solution was filtered off. The resin was washed with methanol (3 x 20 ml) and treated with ammonia in methanol (2N, 15 ml). After shaking for 2 h, the solution was filtered off and the resin was washed with ammonia in methanol (2N, 2 x 15 ml). The combined methanol/ammonia washings were concentrated *in vacuo* and the residue was re-dissolved in methanol (5 ml). This solution was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile : water (1:1, 1.4 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 19 mm XTERRA C18 5µm column), 20 ml/min, using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (1:9) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (9:1) gradient [1:0 to 0:1 from 0 – 20 min; 0:1 from 20 – 25 min]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 3a (74 mg) as a mixture of 4 diastereoisomers.

Alternative synthesis

To a suspension of the compound of Preparation 1 (0.95 g, 3.7 mmol) in methanol (25 ml) was added the compound of Preparation 170 (776 mg, 4.1 mmol) in methanol (25 ml), followed by triethylamine (0.16 ml, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and sodium cyanoborohydride (0.58 g, 9.27 mmol) was added portionwise. After stirring at room temperature for 60 h, the reaction mixture was quenched with water (1 ml) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 40M cartridge, wet with dichloromethane) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [100:0 to 84:16]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 3b (578 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 13.97 min. Other appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 3c (563 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 14.25 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
3a	Mixture of 4 diastereoisomers	394.5	394.2	34.3	8.1
3b	First eluting pair of enantiomers – HPLC method A	N/A		456	108
3c	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	N/A		27.1	5.6

Example 3a

¹H-NMR (CD₃OD): 1.08 - 1.18 (3H), 3.16 - 3.21 (2H), 4.42 - 4.48 (2H), 4.61 - 4.64 (1H), 6.55 - 6.60 (1H), 6.80 - 6.84 (1H), 6.99 - 7.05 (3H), 7.18 - 7.20 (1H)

Example 3b

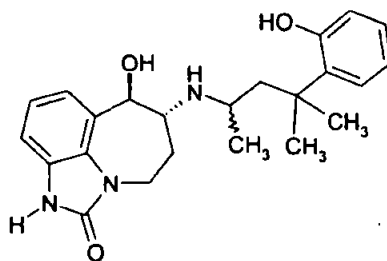
¹H-NMR (CD₃OD): 1.14 - 1.19 (3H), 3.75 - 3.84 (1H), 3.93 - 4.00 (1H), 4.44 - 4.51 (2H), 4.63 - 4.66 (1H), 6.54 - 6.58 (1H), 6.80 - 6.85 (1H), 6.98 - 7.08 (3H), 7.15 - 7.19 (1H)

Example 3c

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.15 (3H), 3.81 - 4.00 (2H), 4.41 - 4.50 (2H), 4.63 - 4.69 (1H), 6.56 - 6.60 (1H), 6.83 - 6.90 (1H), 7.00 - 7.10 (3H), 7.19 - 7.21 (1H)

Example 4

7-Hydroxy-6-([3-(2-hydroxyphenyl)-1,3-dimethylbutyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one

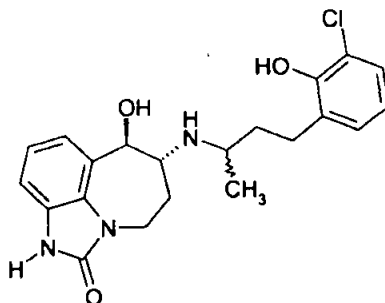


To a solution of the compound of Preparation 1 (144 mg, 0.6 mmol) and the compound of Preparation 13 (130 mg, 0.7 mmol) in methanol (10 ml) was added triethylamine (24 μ l, 0.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h before addition of sodium cyanoborohydride (53 mg, 0.9 mmol). After stirring at room temperature for 60 h, the reaction mixture was heated at 60°C for 48 h and then quenched with water and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 25+M cartridge) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4 to 80:20]. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 1 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21.4 mm Gemini C18 5 μ m column), 20 ml/min using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95): acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [1:0 to 0:1 from 0 – 20 min; 0:1 from 20 – 25 min]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 4 (3 mg) as a pair of enantiomers.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
4	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	396.5	396.2	1.0	2.2

Example 4

¹H-NMR (CD₃OD): 0.90 - 0.97 (3H), 1.22 - 1.28 (6H), 4.47 - 4.50 (1H), 6.19 - 6.21 (1H), 6.50 - 6.53 (1H), 6.67 - 6.71 (1H), 6.99 - 7.02 (4H)

Example 5**6-([3-(3-Chloro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one**

To a solution of the compound of Preparation 1 (591 mg, 2.3 mmol) in methanol (10 ml) was added the compound of Preparation 16 (500 mg, 2.5 mmol) in methanol (10 ml), followed by triethylamine (97 μ l, 0.7 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h before addition of sodium cyanoborohydride (363 mg, 5.8 mmol). After stirring at room temperature for 5 days, the reaction mixture was quenched with water (2 ml), before first the addition of citric acid (1 g) and then sodium hydrogen carbonate (3 g). The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was mixed with silica, dissolved in methanol (50 ml) and re-concentrated. The residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 40M cartridge, conditioned with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4 to 91:9]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 5a (166 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 13.43 min. Other appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 5b (50 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 14.36 min.

A portion of the compound of Example 5b (150 mg, 0.4 mmol) was dissolved in ethanol : methanol (1:1, 4 ml) and heated at 120°C in a microwave oven (CEM, 300W) for 2 min to aid solubility. The enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 500 x 50 mm ID Chiralpak AD-H, 20 μ m column, 50 ml/min) using methanol : ethanol : hexane [5:15:80] with 0.1% v/v triethylamine as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 5c (100 mg) as a single enantiomer. HPLC Method D - retention time 17.97 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
5a	First eluting pair of enantiomers – HPLC method A	402.2	402.2	307	473
5b	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	402.2	402.2	1.6	2.9

57

43					
5c	Single enantiomer	N/A		2.7	6.0

Example 5a

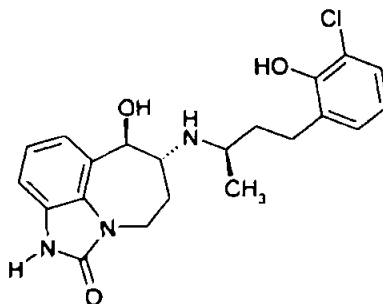
¹H-NMR (CD₃OD): 1.14 - 1.18 (3H), 1.71 - 1.86 (2H), 4.66 - 4.69 (1H), 6.64 - 6.69 (1H), 6.93 - 7.05 (3H), 7.07 - 7.10 (1H), 7.14 - 7.18 (1H)

Example 5b

¹H-NMR (CD₃OD): 1.07 - 1.10 (3H), 1.75 - 1.85 (2H), 4.74 - 4.77 (1H), 6.65 - 6.70 (1H), 6.96 - 7.10 (4H), 7.23 - 7.27 (1H)

Example 5c

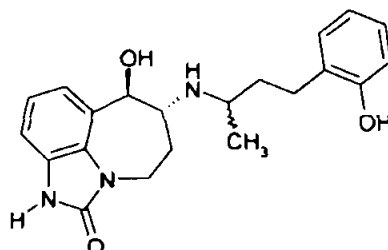
(6R,7R)-6-([3-(3-Chloro-2-hydroxyphenyl)-(1R)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one



¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.15 (3H), 4.77 - 4.81 (1H), 6.68 - 6.73 (1H), 6.98 - 7.03 (2H), 7.06 - 7.13 (2H), 7.26 - 7.30 (1H)

Example 6

7-Hydroxy-6-([3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one



To a solution of the compound of Preparation 100 (7.0 g, 43.2 mmol) in methanol (200 ml) was added the compound of Preparation 1 (10.0 g, 39.2 mmol), followed by potassium hydroxide (0.7 g, 43.2 mmol). After stirring for 20 min, sodium cyanoborohydride (6.2 g, 98.1 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 60°C for 60 h. The mixture was quenched with water (10 ml) and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with methanol, pre-absorbed onto silica (60 g) and purified by

column chromatography (silica, 280 g) with gradient elution, 2% ammonia in methanol : dichloromethane [0:1 to 4:96]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 6a (2.0 g), as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 13.38 min.

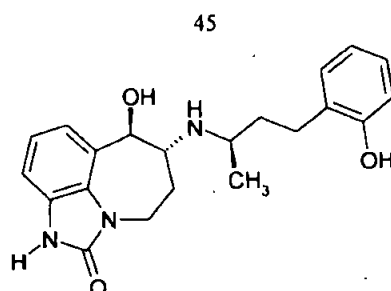
To a solution of the compound of Example 6a (5.0 g, 13.7 mmol) in methanol (30 ml) was added dropwise hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 13.7 ml). After stirring for 2 h, diethyl ether (200 ml) was added and the precipitate was collected by filtration, washing through with methanol : diethyl ether (15:85, 100 ml). The solid was dissolved in isopropyl alcohol (22 ml) and water (1.3 ml) at 98°C, then cooled to 0°C and stirred for 45 min. The resulting solid was collected by filtration, washed with cold isopropyl alcohol and diethyl ether and dried in a vacuum oven to give the hydrochloride salt, the compound of Example 6b (1.21 g).

The compound of Example 6a (1.1 g, 3.1 mmol) was dissolved in ethanol : methanol (3:1, 20 ml) and heated to aid solubility. The enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 500 x 50 mm ID Chiralcel OD, 20 µm column, 50 ml/min) using methanol : ethanol : hexane [5:5:90] with 0.1% v/v triethylamine as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 6c (432 mg) as a single enantiomer. HPLC Method E - retention time 8.46 min. Other appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 6d (502 mg) as a single enantiomer. HPLC Method E - retention time 9.88 min.

To a solution of the compound of Example 6c (378 mg, 1.0 mmol) in methanol (6 ml), at 0°C, was added dropwise hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 1.2 ml). After stirring for 1.5 h, diethyl ether (34 ml) was added and the precipitate was collected by filtration. The resulting solid was washed with diethyl ether (2 x 40 ml) and dried in a vacuum oven at 50°C to give the hydrochloride salt, the compound of Example 6e (394 mg).

To a solution of the compound of Example 6d (419 mg, 1.1 mmol) in methanol (6 ml), at 0°C, was added dropwise hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 1.3 ml). After stirring for 1.5 h, diethyl ether (34 ml) was added and the precipitate was collected by filtration. The resulting solid was washed with diethyl ether (2 x 40 ml) and dried in a vacuum oven at 50°C to give the hydrochloride salt, the compound of Example 6f (418 mg).

B



Example 6f – absolute stereochemistry

Alternative synthesis

To a solution of the compound of Preparation 1 (5.0 g, 19.6 mmol) in methanol (100 ml), under nitrogen, was added the compound of Preparation 41 (5.5 g, 33.5 mmol), followed by triethylamine (0.8 ml, 5.9 mmol). After stirring for 20 min, sodium cyanoborohydride (1.8 g, 29.3 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 50°C for 40 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in dichloromethane : 2% ammonia in methanol (4:1, 50 ml) and filtered through a silica plug. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 65i cartridge, conditioned with dichloromethane : 2% ammonia in methanol with gradient elution, dichloromethane : 2% ammonia in methanol [94:6 to 87:13]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 6a (2.14 g), as a pair of enantiomers.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
6a	Second eluting pair of enantiomers, free base – HPLC method A	368.1	368.2	1.5	1.5
6b	Second eluting pair of enantiomers, HCl salt – HPLC method A	368.3	368.2	2.0	1.4
6d	Single enantiomer, HCl salt	368.0	368.2	315	410
6f	Single enantiomer, HCl salt	368.1	368.2	1.0	1.9

Example 6a

¹H-NMR (CD₃OD): 1.08 - 1.12 (3H), 4.63 - 4.66 (1H), 6.65 - 6.70 (2H), 6.92 - 7.00 (3H), 7.02 - 7.06 (1H), 7.19 - 7.22 (1H)

Example 6b

¹H-NMR (CD₃OD): 1.38 - 1.42 (3H), 4.87 - 4.91 (1H), 6.72 - 6.77 (2H), 6.99 - 7.04 (2H), 7.07 - 7.12 (2H), 7.26 - 7.30 (1H)

Example 6d

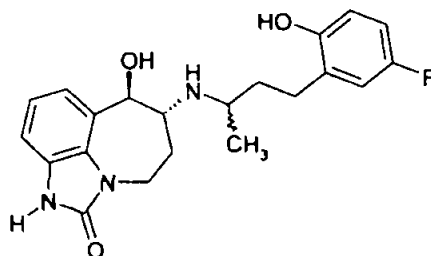
¹H-NMR (CD₃OD): 1.38 - 1.44 (3H), 2.01 - 2.18 (2H), 4.87 - 4.91 (1H), 6.72 - 6.77 (2H), 6.98 - 7.04 (2H), 7.06 - 7.11 (2H), 7.25 - 7.29 (1H)

Example 6f

¹H-NMR (CD₃OD): 1.38 - 1.41 (3H), 2.01 - 2.17 (2H), 4.88 - 4.92 (1H), 6.74 - 6.78 (2H), 6.99 - 7.04 (2H), 7.06 - 7.10 (2H), 7.25 - 7.29 (1H)

Example 7

6-([3-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



To a solution of the compound of Preparation 1 (1.7 g, 6.6 mmol) in methanol (34 ml) was added the compound of Preparation 42 (1.2 g, 6.6 mmol), followed by triethylamine (0.3 ml, 2.0 mmol). After stirring at 50°C for 30 min, sodium cyanoborohydride (662 mg, 10.5 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 50°C for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol : dichloromethane (1:4) and purified by automated flash chromatography (Biotage™ 65i cartridge, conditioned with dichloromethane : 2% ammonia in methanol with gradient elution, dichloromethane : 2% ammonia in methanol [96:4 to 85:15]). The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 7a (900 mg) as a pair of enantiomers. Retention time 13.23 min. Other appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 7b (1.07 g) as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 13.89 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
7a	First eluting pair of enantiomers – HPLC method A	386.0	386.2	77.7	104
7b	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	386.0	386.2	0.3	0.5

Example 7a

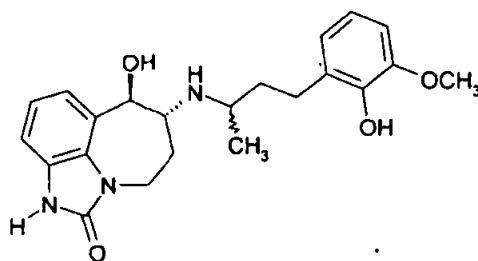
¹H-NMR (CD₃OD): 1.21 - 1.26 (3H), 2.52 - 2.64 (2H), 4.67 - 4.70 (1H), 6.60 - 6.71 (2H), 6.79 - 6.82 (1H), 6.98 - 7.06 (2H), 7.18 - 7.21 (1H)

Example 7b

¹H-NMR (CD₃OD): 1.09 - 1.13 (3H), 1.70 - 1.85 (2H), 4.62 - 4.66 (1H), 6.60 - 6.66 (2H), 6.77 - 6.80 (1H), 6.95 - 7.05 (2H), 7.18 - 7.21 (1H)

Example 8

7-Hydroxy-6-([3-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one



To a solution of the compound of Preparation 1 (0.6 g, 2.4 mmol) in methanol (10 ml) was added the compound of Preparation 20 (500 mg, 2.6 mmol) in methanol (5 ml), followed by triethylamine (99 μ l, 0.7 mmol). After stirring for 1h, sodium cyanoborohydride (372 mg, 5.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was quenched with water (1 ml), stirred for 60 min and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 4 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 50 mm Gemini C18(2) column), 120 ml/min, using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [100:0 to 75:25 from 0 to 32 min; 75:25 to 0:100 from 32 to 33 min; 0:100 from 33 to 36 min]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 8a (118 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 12.99 min. Other appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 8b (150 mg) as a pair of enantiomers HPLC Method A - retention time 13.46 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
8a	First eluting pair of enantiomers - HPLC method A	398.5	398.2	200	172
8b	Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	398.5	398.2	0.7	1.1

Example 8a

¹H-NMR (CD₃OD): 1.12 - 1.16 (3H), 3.79 - 3.80 (3H), 4.58 - 4.61 (1H), 6.58 - 6.66 (2H), 6.70 - 6.73 (1H), 6.95 - 7.05 (2H), 7.16 - 7.19 (1H)

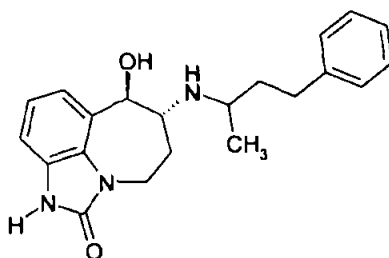
56

Example 8b

¹H-NMR (CD₃OD): 1.09 - 1.12 (3H), 3.79 - 3.80 (3H), 4.63 - 4.66 (1H), 6.62 - 6.68 (2H), 6.70 - 6.73 (1H), 6.98 - 7.06 (2H), 7.19 - 7.21 (1H)

Example 9

7-Hydroxy-6-[(1-methyl-3-phenylpropyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*h*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



A mixture of the compound of Preparation 1 (117 mg, 0.5 mmol), triethylamine (100 μ l, 0.7 mmol) and the compound of Preparation 112 (135 mg, 1.0 mmol) in methanol (2 ml) was heated at 80°C in a microwave oven (300W) for 40 min. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, before addition of sodium borohydride (120 mg, 3.2 mmol). After stirring at room temperature for 18 h, the mixture was diluted with methanol (8 ml) and Amberlyst® 15 ion-exchange resin (4 g, prepared according to (J. Org. Chem. 1998, 63, 3471-3473) was added. The mixture was shaken overnight and the solution was filtered off. The resin was washed with methanol (3 x 20 ml) and treated with ammonia in methanol (2N, 15 ml). After shaking for 2 h, the solution was filtered off and the resin was washed with ammonia in methanol (2N, 2 x 15 ml). The combined methanol/ammonia washings were concentrated *in vacuo* and the residue was re-dissolved in methanol (5 ml). This solution was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile : water (1:1, 1.2 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 19 mm XTERRA C18 5 μ m column), 20 ml/min, using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (1:9) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (9:1) gradient [1:0 to 0:1 from 0 – 20 min; 0:1 from 20 – 25 min]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 9a (97 mg) as a mixture of 4 diastereoisomers.

To a solution of the compound of Example 9a (350 mg, 1.0 mmol) in methanol (7 ml) was added dropwise hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 1.0 ml). After stirring for 45 min, diethyl ether (30 ml) was added dropwise and the solution was allowed to stand overnight. To the mixture was added methanol:diethyl ether (1:4, 20 ml) and the precipitate was collected by filtration. The resulting solid was washed with methanol:diethyl ether (1:4, 3 x 15 ml) and diethyl ether (3 x 15 ml) and dried in a vacuum oven at 50°C to give the hydrochloride salt, the compound of Example 9b (183 mg).

The compound of Example 9a (3.0 g, 8.6 mmol) was dissolved in dichloromethane : methanol (9:1, 12 ml) and purified by automated flash chromatography (Biotage™ 65i cartridge) with gradient elution,

49

dichloromethane : 2% ammonia in methanol [94:6 to 90:10]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 9c (0.8 g), as a pair of enantiomers.

To a solution of the compound of Example 9c (2.5 g, 7.1 mmol) in methanol (38 ml), at 0°C, was added dropwise hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 7.1 ml). After stirring for 45 min, diethyl ether (205 ml) was added slowly and the precipitate was collected by filtration. The resulting solid was washed with diethyl ether (3 x 200 ml) and dried in a vacuum oven to give the hydrochloride salt, the compound of Example 9d (2.6 g).

The compound of Example 9c (1.0 g, 2.9 mmol) was dissolved in ethanol (30 ml) and heated to aid solubility. The enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 500 x 50 mm ID Chiralcel OD-H, 20 μ m column) using ethanol : hexane [15:85] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 9e (527 mg) as a single enantiomer HPLC Method F - retention time 12.43 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
9b	Mixture of 4 diastereoisomers – HCl salt	352.2	352.2	179	34.3
9d	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	N/A		5.9	2.3
9e	Single enantiomer	352.4	352.2	7.0	2.3

Example 9b

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 1.00 - 1.05 (3H), 4.50 - 4.57 (1H), 6.80 - 6.95 (2H), 7.01 - 7.04 (1H), 7.10 - 7.15 (3H), 7.20 - 7.25 (2H)

Example 9d

¹H-NMR (CD₃OD): 1.41 - 1.43 (3H), 2.69 - 2.85 (2H), 4.95 - 4.98 (1H), 7.02 - 7.04 (1H), 7.10 - 7.15 (1H), 7.19 - 7.21 (1H), 7.23 - 7.30 (5H)

Example 9e

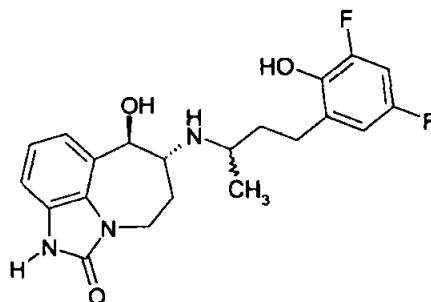
¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.13 (3H), 4.59 - 4.61 (1H), 6.98 - 7.05 (2H), 7.08 - 7.21 (6H)

J8

50

Example 10

6-([3-(3,5-Difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*h*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



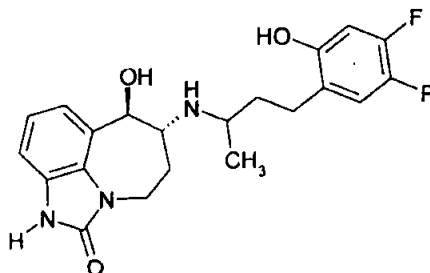
To a solution of the compound of Preparation 1 (2.0 g, 7.9 mmol) in methanol (40 ml) was added the compound of Preparation 48 (1.6 g, 7.9 mmol), followed by triethylamine (330 μ l, 2.4 mmol). After stirring for 25 min, sodium cyanoborohydride (744 mg, 11.8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 80 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to give the compound of Example 10a (4.8 g) as a mixture of 4 diastereoisomers

A solution of the compound of Example 10a (4.8 g, 11.8 mmol) in dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol (2:1, 45 ml) was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 65i cartridge, conditioned with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [98:2]) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [97:3 to 88:12]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 10b (1.1 g), as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 12.69 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
10b	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	404.4	404.2	0.8	1.7

Example 10b

¹H-NMR (CD₃OD): 1.11 - 1.14 (3H), 1.74 - 1.80 (2H), 4.70 - 4.74 (1H), 6.63 - 6.71 (2H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.04 - 7.08 (1H), 7.22 - 7.24 (1H)

Example 11**6-([3-(4,5-Difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*h*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

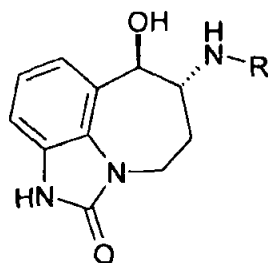
To a solution of the compound of Preparation 1 (2.7 g, 10.6 mmol) in methanol (25 ml) was added the compound of Preparation 18 (2.9 g, 11.7 mmol) in methanol (25 ml). To the suspension was added triethylamine (0.5 ml, 3.2 mmol) and the mixture was stirred at 45°C for 1 h, before addition of sodium cyanoborohydride (1.7 g; 26.6 mmol). The reaction mixture was heated at 45°C for 5 days and then quenched by addition of water (4 ml), citric acid (2.0 g, 10.4 mmol) and then sodium hydrogen carbonate (6.0 g). The mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added methanol (100 ml) and silica. The slurry was concentrated *in vacuo* and the product/silica mix was eluted with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 40M cartridge, conditioned with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4]) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4 to 91:9]. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was dissolved in acetonitrile and dimethyl sulphoxide (1:1, 4 ml) and further purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 mm x 50 mm Gemini C18(2) column, 20 ml/min) using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [9:1 to 7:3 (over 10 min) then 7:3 to 5:95 (over 16 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 11a (44 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A – retention time 13.6 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
11a	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	404.4	404.2	1.21	1.15

¹H-NMR (CD₃OD): 1.32 - 1.35 (3H), 1.98 - 2.05 (2H), 4.18 - 4.22 (1H), 6.59 - 6.64 (1H), 6.99 - 7.06 (2H), 7.09 - 7.12 (1H), 7.29 - 7.32 (1H)

The following Examples were prepared by similar methods to those described above for Examples 1 - 11:

52



Example	R	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM	From the compound of Preparation:
12		Mixture of 4 diastereoisomers	396.5	396.2	23.1	11.7	114
13a		Mixture of 4 diastereoisomers	366.5	366.3	4.3	3.9	43
13b		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	366.5	366.2	2.0	0.9	43
14a		Pair of enantiomers, methyl fixed but unknown	N/A		428	385	116
14b		Pair of enantiomers, methyl fixed but unknown - methyl opposite stereochemistry to 14a	380.5	380.2	3.4	4.2	116
15		Mixture of 4 diastereoisomers	396.5	396.2	221	48.7	55
16		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	410.6	410.2	17.3	5.5	104
17		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	382.1	382.2	3.3	3.0	23

61

53

18		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	420.4	420.2	29.6	10.7	44
19a		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	402.2	402.2	0.6	0.9	168
19b		First eluting pair of enantiomers - HPLC method A	402.2	402.2	123	101	168
20		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	382.3	382.2	7.5	35.8	24
21		First eluting pair of enantiomers - HPLC method A	N/A		3.2	3.1	25
22		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	393.1	393.2	1.2	2.3	22
23		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	370.0	370.2	15.8	10.5	26
24		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	386.4	386.2	2.7	4.2	27
25		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	436.1	436.3	2.2	2.7	28
26		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	402.4	402.2	3.1	1.7	29
27		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	420.4	420.1	0.6	2.2	30
28a		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	386.4	386.2	1.5	1.8	31

28b		First eluting pair of enantiomers - HPLC method A	386.4	386.2	55	80	31
29		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	N/A		6.9	6.4	45
30		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	420.5	420.2	37.1	5.5	46
31		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	436.4	436.2	27.2	8.1	32
32		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	404.4	404.2	8.6	2.9	47
33		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	445.4	445.2	N/A	11.9	62
34		Mixture of 4 diastereoisomers	382.1	382.2	20.3	30.4	136
35		Mixture of 4 diastereoisomers	410.4	410.2	7.3	1.8	66
36		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	386.4	386.2	1.4	2.2	56
37		Second eluting pair of enantiomers HPLC method A	404.3	404.2	2.8	1.9	57
38		Second eluting pair of enantiomers HPLC method A	N/A	N/A	5.0	3.6	58
39		Second eluting pair of enantiomers HPLC method A	368.1	368.2	7.5	5.6	63

63

55

Example 12

6-[[3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.08 - 1.20 (3H), 4.61 - 4.68 (1H), 5.82 - 5.90 (2H), 6.50 - 6.70 (3H), 6.98 - 7.10 (2H), 7.17 - 7.22 (1H)

Example 13a

7-hydroxy-6-[[1-Methyl-3-(2-methylphenyl)propyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.17 - 1.22 (3H), 2.21 - 2.24 (3H), 3.80 - 4.00 (2 H), 4.65 - 4.70 (1H), 7.00 - 7.12 (6H), 7.18 - 7.21 (1H)

Example 13b

7-hydroxy-6-[[1-Methyl-3-(2-methylphenyl)propyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.00 - 1.09 (3H), 2.22 - 2.23 (3H), 4.50 - 4.52 (1H), 6.81 - 6.83 (1H), 6.90 - 6.94 (1H), 7.01 - 7.11 (5H)

Example 14a

6-[[1,3-Dimethyl-3-phenylbutyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 0.99 - 1.05 (3H), 1.13 - 1.19 (6H), 4.69 - 4.73 (1H), 6.96 - 7.03 (5H), 7.04 - 7.08 (1H), 7.08 - 7.12 (2H)

Example 14b

6-[[1,3-Dimethyl-3-phenylbutyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 0.89 - 0.95 (3H), 1.20 - 1.23 (3H), 1.35 - 1.40 (3H), 4.45 - 4.50 (1H), 6.80 - 6.85 (1H), 6.95 - 7.10 (5H), 7.20 - 7.26 (2H)

Example 15

7-Hydroxy-6-[[3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methylpropyl]amino]-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.09 - 1.15 (3H), 1.70 - 1.81 (2H), 2.15 - 2.17 (6H), 4.60 - 4.62 (1H), 6.70 - 6.73 (2H), 6.99 - 7.07 (2H), 7.18 - 7.20 (1H)

64

Example 16

7-Hydroxy-6-([3-(4-isopropoxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 – 1.18 (3H), 1.25 – 1.29 (6H), 4.62 – 4.68 (1H), 6.75 – 6.81 (2H), 6.99 – 7.10 (4H), 7.19 – 7.22 (1H)

Example 17

7-Hydroxy-6-([3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.39 - 1.43 (3H), 2.16 - 2.19 (3H), 4.86 - 4.90 (1H), 6.67 - 6.72 (1H), 6.90 - 6.96 (2H), 7.00 - 7.04 (1H), 7.06 - 7.12 (1H), 7.25 - 7.29 (1H)

Example 18

7-Hydroxy-6-([1-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.15 - 1.17 (3H), 1.78 - 1.86 (2H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.98 - 7.06 (2H), 7.18 - 7.21 (1H), 7.38 - 7.41 (2H), 7.55 - 7.59 (2H)

Example 19a

6-([3-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.39 - 1.43 (3H), 2.61 - 2.80 (2H), 4.88 - 4.92 (1H), 6.70 - 6.73 (1H), 6.97 - 7.04 (2H), 7.09 - 7.12 (2H), 7.27 - 7.31 (1H)

Example 19b

6-([3-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.15 - 1.19 (3H), 1.70 - 1.87 (2H), 4.63 - 4.67 (1H), 6.63 - 6.66 (1H), 6.91 - 7.05 (4H), 7.15 - 7.18 (1H)

Example 20

7-Hydroxy-6-([3-(2-methoxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.13 - 1.17 (3H), 3.73 - 3.75 (3H), 4.65 - 4.68 (1H), 6.78 - 6.87 (2H), 6.98 - 7.15 (4H), 7.17 - 7.21 (1H)

65

Example 21**7-Hydroxy-6-([3-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.16 - 1.19 (3H), 3.66 - 3.69 (3H), 4.69 - 4.74 (1H), 6.58 - 6.61 (1H), 6.63 - 6.66 (2H), 6.99 - 7.09 (2H), 7.22 - 7.24 (1H)

Example 22**4-Hydroxy-3-(3-([7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-6-yl]amino)butyl)benzonitrile**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.15 - 1.19 (3H), 1.74 - 1.82 (2H), 4.71 - 4.75 (1H), 6.79 - 6.82 (1H), 6.99 - 7.09 (2H), 7.25 - 7.28 (1H), 7.35 - 7.39 (1H), 7.42 - 7.44 (1H)

Example 23**6-([3-(4-Fluorophenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.08 - 1.13 (3H), 1.71 - 1.81 (2H), 4.60 - 4.64 (1H), 6.88 - 6.99 (3H), 7.00 - 7.06 (1H), 7.12 - 7.19 (3H)

Example 24**6-([3-(4-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.09 - 1.12 (3H), 1.70 - 1.80 (2H), 4.65 - 4.70 (1H), 6.40 - 6.48 (2H), 6.99 - 7.11 (3H), 7.22 - 7.25 (1H)

Example 25**6-([3-(3,5-Dichloro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.09 - 1.12 (3H), 1.80 - 1.88 (2H), 4.80 - 4.83 (1H), 7.00 - 7.03 (2H), 7.04 - 7.12 (2H), 7.27 - 7.29 (1H)

Example 26**6-([3-(4-Chloro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.12 - 1.17 (3H), 1.70 - 1.80 (2H), 4.63 - 4.66 (1H), 6.61 - 6.63 (1H), 6.77 - 6.79 (1H), 6.99 - 7.10 (3H), 7.20 - 7.22 (1H)

66

58

Example 27

6-([3-(3-Chloro-5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.09 - 1.12 (3H), 4.75 - 4.78 (1H), 6.80 - 6.82 (1H), 6.91 - 6.94 (1H), 7.00 - 7.03 (1H), 7.07 - 7.10 (1H), 7.25 - 7.30 (1H)

Example 28a

6-([3-(3-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.12 - 1.15 (3H), 1.74 - 1.81 (2H), 4.70 - 4.72 (1H), 6.63 - 6.66 (1H), 6.80 - 6.87 (2H), 6.99 - 7.10 (2H), 7.23 - 7.25 (1H)

Example 28b

6-([3-(3-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.16 - 1.20 (3H), 1.70 - 1.80 (2H), 4.65 - 4.68 (1H), 6.62 - 6.66 (1H), 6.80 - 6.89 (2H), 6.99 - 7.08 (2H), 7.18 - 7.21 (1H)

Example 29

6-([3-(2,4-Dichlorophenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.12 - 1.15 (3H), 1.70 - 1.80 (2H), 4.61 - 4.63 (1H), 6.96 - 7.04 (2H), 7.16 - 7.20 (2H), 7.22 - 7.24 (1H), 7.36 - 7.38 (1H)

Example 30

7-Hydroxy-6-([1-methyl-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.14 - 1.17 (3H), 1.78 - 1.87 (2H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.99 - 7.09 (2H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.41 - 7.50 (3H), 7.51 - 7.52 (1H)

Example 31

7-Hydroxy-6-([3-[2-hydroxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.38 - 1.41 (3H), 2.00 - 2.10 (2H), 4.19 - 4.23 (1H), 6.88 - 6.91 (1H), 7.01 - 7.04 (1H), 7.10 - 7.14 (1H), 7.30 - 7.35 (2H), 7.40 - 7.44 (1H)

Example 32

6-([3-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.00 - 1.06 (3H), 4.50 - 4.55 (1H), 6.81 - 6.85 (1H), 6.90 - 6.96 (1H), 7.01 - 7.05 (1H), 7.12 - 7.19 (1H), 7.20 - 7.26 (2H)

Example 33

N-[2-{3-([7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-6-yl]amino)butyl}phenyl]methanesulfonamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.13 (3H), 2.90 - 2.92 (3H), 4.90 - 4.92 (1H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.06 - 7.08 (1H), 7.16 - 7.21 (2H), 7.25 - 7.34 (2H), 7.39 - 7.41 (1H)

Example 34

7-Hydroxy-6-([3-(4-methoxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.07 - 1.15 (3H), 3.69 - 3.72 (3H), 4.59 - 4.64 (1H), 6.71 - 6.77 (2H), 6.96 - 7.05 (4H), 7.12 - 7.17 (1H)

Example 35

7-Hydroxy-6-([3-(2-isopropoxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.14 (3H), 1.25 - 1.30 (6H), 4.50 - 4.52 (1H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.75 - 6.79 (1H), 6.83 - 6.86 (1H), 7.00 - 7.11 (4H), 7.18 - 7.20 (1H)

Example 36

6-([3-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.15 - 1.18 (3H), 1.75 - 1.82 (2H), 4.63 - 4.65 (1H), 6.77 - 6.80 (2H), 6.85 - 6.87 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.05 - 7.07 (1H), 7.20 - 7.22 (1H)

Example 37

6-([3-(2,3-Difluoro-4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.20 - 1.22 (3H), 1.80 - 1.86 (2H), 4.73 - 4.75 (1H), 6.60 - 6.64 (1H), 6.79 - 6.82 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.05 - 7.07 (1H), 7.21 - 7.23 (1H)

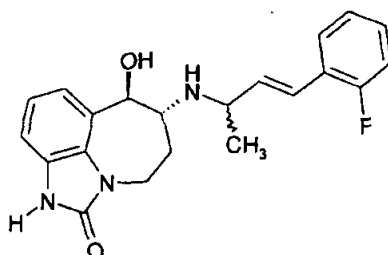
68

Example 38**6-([3-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.14 - 1.16 (3H), 1.75 - 1.81 (2H), 4.63 - 4.65 (1H), 6.78 - 6.80 (2H), 6.86 - 6.88 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.03 - 7.05 (1H), 7.20 - 7.22 (1H)

Example 39**7-Hydroxy-6-([3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.13 (3H), 1.75 - 1.82 (2H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.57 - 6.59 (1H), 6.71 - 6.74 (2H), 6.98 - 7.05 (3H), 7.19 - 7.22 (1H)

Example 40**6-([3-(2-Fluorophenyl)-1-methylprop-2-en-1-yl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

To a solution of the compound of Preparation 1 (535 mg, 2.1 mmol) in methanol (10 ml) was added the compound of Preparation 33 (378 mg, 2.3 mmol) in methanol (5 ml), followed by triethylamine (88 μ l, 0.6 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, before addition of sodium cyanoborohydride (329 mg, 5.2 mmol). After stirring for 72 h, sodium borohydride (40 mg, 1.1 mmol) was added and the mixture was quenched by addition of water. The mixture was stirred for a further 1 h and then concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with ethyl acetate (3 x 15 ml) and the combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and purified by automated flash chromatography (Biotage™ 25M cartridge conditioned with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4 to 93:7]. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 4 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21.4 mm Gemini C18 5 μ m column), 20 ml/min, using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [30:70 from 0 to 32 min; 30:70 to 5:95 from 32 to 33 min; 5:95 from 33 to 36 min]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 40a (9 mg) as a pair of enantiomers HPLC Method A – 14.14min. Other appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 40b (14 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A – retention time 14.41min.

61

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
40a	First eluting pair of enantiomers - HPLC method A	368.4	368.2	242	65.1
40b	Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	368.4	368.2	33.2	18

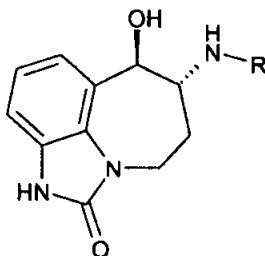
Example 40a

¹H-NMR (CD₃OD): 1.21 - 1.24 (3H), 4.62 - 4.66 (1H), 6.10 - 6.16 (1H), 6.62 - 6.69 (1H), 6.95 - 7.10 (4H), 7.15 - 7.21 (2H), 7.45 - 7.50 (1H)

Example 40b

¹H-NMR (CD₃OD): 1.19 - 1.23 (3H), 4.73 - 4.77 (1H), 6.20 - 6.28 (1H), 6.70 - 6.76 (1H), 6.96 - 7.10 (4H), 7.18 - 7.22 (2H), 7.45 - 7.50 (1H)

Similarly prepared were:



Example	R	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM	From the compound of Preparation
41		Mixture of 4 diastereoisomers	366.5	366.2	13.3	6.6	171
42		Second eluting pair of enantiomers - HPLC method A	443.0	443.2	258	104	65

Example 41

7-Hydroxy-6-([3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylprop-2-en-1-yl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.20 - 1.30 (3H), 4.65 - 4.76 (1H), 5.95 - 6.10 (1H), 6.40 - 6.50 (1H), 6.60 - 6.70 (1H), 6.80 - 6.90 (2H), 7.00 - 7.15 (3H), 7.20 - 7.26 (1H)

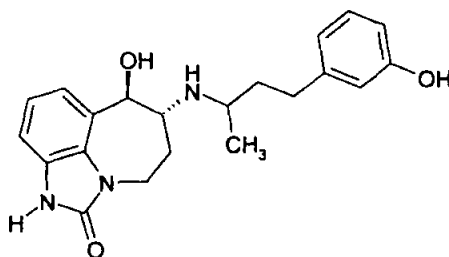
Example 42

N-(2-[3-([7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-6-yl)amino)but-1-en-1-yl]phenyl)methanesulfonamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.24 - 1.28 (3H), 2.90 - 2.92 (3H), 4.66 - 4.68 (1H), 6.03 - 6.09 (1H), 6.97 - 7.05 (3H), 7.20 - 7.26 (3H), 7.30 - 7.32 (1H), 7.61 - 7.63 (1H)

Example 43

7-Hydroxy-6-([3-(3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



A mixture of the compound of Example 41 (15 mg, 40.2 μ mol) and palladium (10% on carbon, 4 mg) in methanol (2 ml) was hydrogenated (60 psi) for 1 h. The reaction mixture was filtered through Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the compound of Example 43 (15 mg) as a mixture of 4 diastereoisomers.

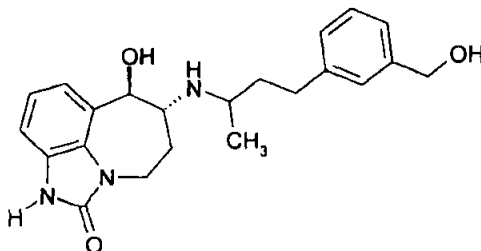
Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
43	Mixture of 4 diastereoisomers	368.3	368.2	7.2	5.6

Example 43

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.20 (3H), 4.60 - 4.70 (1H), 6.58 - 6.70 (3H), 6.95 - 7.10 (3H), 7.15 - 7.22 (1H)

Example 44

7-Hydroxy-6-([3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



63

A mixture of the compound of Preparation 1 (100 mg, 0.4 mmol), triethylamine (0.1 ml, 0.6 mmol) and the compound of Preparation 34 (138 mg, 0.8 mmol) in methanol (3 ml) was stirred at room temperature for 18 h. Sodium borohydride (44 mg, 1.2 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was diluted with methanol (8 ml) and Amberlyst® 15 ion-exchange resin (3.5 g, prepared according to *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3471-3473) was added. The mixture was shaken overnight and the solution was filtered off. The resin was washed with methanol (100 ml) and treated with ammonia in methanol (2N, 5 ml). After shaking for 2 h, the solution was filtered off and the resin was washed with ammonia in methanol (2N, 2 x 5 ml). The combined methanol/ammonia washings were concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in acetonitrile : water (1:1, 1.5 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21.4 mm Gemini 5µm column, 20 ml/min) using a 0.1% aqueous ammonia : acetonitrile (9:1) : 0.1% aqueous ammonia : acetonitrile gradient (1:9) [1:0 to 0:1 from 0 – 20 min; 0:1 from 20 – 25 min]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the unsaturated intermediate of the title compound (14 mg).

A mixture of the unsaturated intermediate of the title compound (14 mg, 0.04 mmol) and platinum (IV) oxide (1 mg) in water (0.5 ml) and isopropyl alcohol (0.5 ml) was shaken under hydrogen (60 psi) for 30 min. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, washing through with isopropyl alcohol (0.5 ml), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the compound of Example 44 (10 mg).

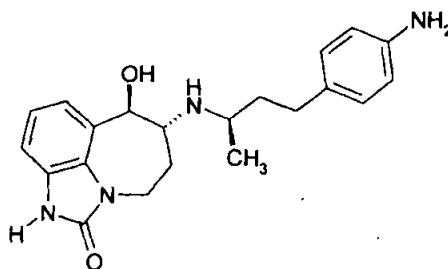
Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
44	Mixture of 4 diastereoisomers	382.1	382.2	75.7	61.7

Example 44

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.20 (3H), 4.50 - 4.60 (2H), 4.63 - 4.66 (1H), 6.90 - 7.10 (3H), 7.11 - 7.25 (3H)

Example 45

6-([3-(4-Aminophenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*h*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



A solution of the compound of Preparation 67 (500 mg, 1.3 mmol) in methanol (5 ml) was flowed through an H-Cube hydrogenator (8 ml/min, 1 atm, 55°C) using a palladium catalyst (10% on carbon). The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in acetonitrile (2 ml) and purified by

automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21 mm Gemini C18 5 μ m column, 25 ml/min) using a 1% aqueous ammonia : acetonitrile gradient [5:95 to 40:60 (from 0 to 6 min) to 98:2 (from 10 to 10.5 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the the compound of Example 45 (4 mg) as a single enantiomer.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
45	Single enantiomer	367.2	367.2	30.3	21

Example 45

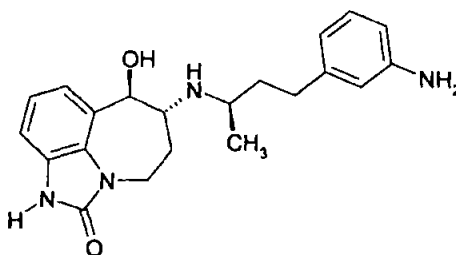
¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 0.97 - 1.00 (3H), 2.61 - 2.65 (1H), 2.98 - 3.01 (1H), 4.77 - 4.79 (1H), 6.42 - 6.45 (2H), 6.79 - 6.82 (2H), 6.82 - 6.84 (1H), 6.90 - 6.92 (1H), 7.03 - 7.05 (1H)

HPLC Method A - retention time 11.80 min

Similarly prepared was:

Example 46

6-[[3-(3-Aminophenyl)-1-methylpropyl]amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-2(1H)-one



Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM	From the compound of Preparation
46	Single enantiomer	367.2	367.2	33.8	28.9	68

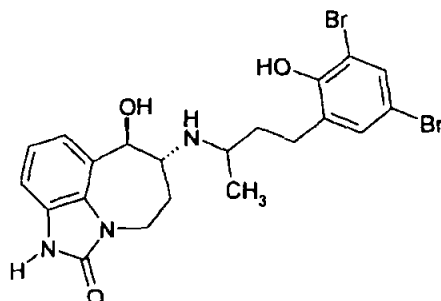
HPLC Method A - retention time 11.98 min

73

65

Example 47

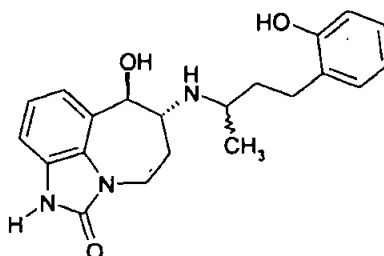
6-[(3-(3,5-Dibromo-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl)amino]-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-2(1*H*)-one



To a solution of the compound of Preparation 69 (2.1 g, 5.7 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10 ml) and dichloromethane (40 ml) was added dropwise the compound of Preparation 148 (3.6 g, 17.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (20 ml). The reaction mixture was stirred for 1.5 h, before addition of dichloromethane (100 ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (10 ml). After stirring for 10 min, the solution was adjusted to pH 7 by addition of solid citric acid and aqueous sodium thiosulphate solution (50 ml) was added. The solution was concentrated *in vacuo* and to the residue was added methanol (150 ml) and silica (50 g). The slurry was concentrated *in vacuo* and the silica/product mix was passed through a silica plug, eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with dichloromethane (50 ml). To the residue was added methanol (50 ml) and silica (10 g) and the slurry was concentrated *in vacuo*. The product/silica mix was purified by automated flash chromatography (Biotage™, 65i silica cartridge) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4 to 90:10]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 48 (300 mg) as a pair of enantiomers. HPLC Method A - retention time 12.8 min

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 0.99 - 1.02 (3H), 4.64 - 4.68 (1H), 6.85 - 6.87 (1H), 6.92 - 6.94 (1H), 7.15 - 7.17 (1H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.42 - 7.43 (1H)

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
47	Second eluting pair of enantiomers – HPLC method A	523.9	524.0	>200	>300

Example 48**Hydrochloride salt of 7-hydroxy-6-([3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-2(1H)-one**

To a mixture of the compound of Preparation 9 (7.2 g, 28.2 mmol) and triethylamine (1.2 ml, 8.5 mmol) in methanol (40 ml) was added the compound of Preparation 41 (5.6 g, 33.8 mmol) followed by sodium cyanoborohydride (2.7 g, 42.3 mmol). The reaction mixture was heated at 50°C for 18 h, before addition of water (3 ml), citric acid (3.0 g) and sodium hydrogen carbonate (3.0 g). After stirring for 30 min, the solution was concentrated *in vacuo* and to the residue was added methanol (250 ml) and silica. The slurry was concentrated *in vacuo* and the silica/product mix was passed through a silica plug, eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by automated flash chromatography (Biotage™, 65M silica cartridge) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [95:5 to 93:7]. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was dissolved in acetonitrile (4 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 mm x 50 mm Gemini C18 10µm column, 120 ml/min) using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [90:10 to 50:50 (from 3 to 10 min) to 40:60 (from 18 to 20 min) to 5:95 (from 20 to 21 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the free base of the compound of Example 48 (1.1 g) as a single enantiomer. To a solution of the free base the compound of Example 48 (419 mg, 1.1 mmol) in methanol (6 ml), at 0°C, was added dropwise hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 1.30 ml). After stirring for 1.5 h, diethyl ether (34 ml) was added and the precipitate was collected by filtration. The resulting solid was washed with diethyl ether (2 x 40 ml) and dried in a vacuum oven at 50°C to give the hydrochloride salt, the compound of Example 48 (418 mg). HPLC method A - retention time 13.1 min

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
48	Single enantiomer. HCl salt	368.1	368.2	1.0	1.9

Example 48

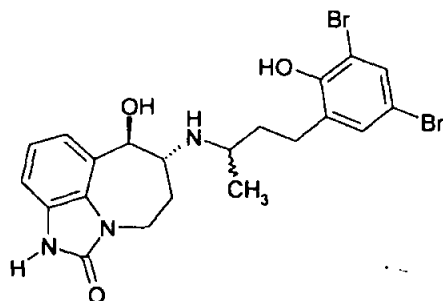
¹H-NMR (CD₃OD): 1.38 - 1.41 (3H), 2.01 - 2.17 (2H), 4.88 - 4.92 (1H), 6.74 - 6.78 (2H), 6.99 - 7.04 (2H), 7.06 - 7.10 (2H), 7.25 - 7.29 (1H)

70

67

Example 49

6-([3-(3,5-Dibromo-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one



To a mixture of the compound of Preparation 9 (2.5 g, 9.8 mmol) and triethylamine (0.4 ml, 2.9 mmol) in methanol (15 ml) was added the compound of Preparation 70 (3.7 g, 11.0 mmol), followed by sodium cyanoborohydride (0.9 g, 14.7 mmol). The reaction mixture was heated at 50°C for 18 h, cooled and quenched with citric acid. The mixture was adjusted to pH 7 by addition of sodium hydrogen carbonate and concentrated *in vacuo*. The residue was pre-absorbed onto silica and passed through a silica plug, eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by automated flash chromatography (Biotage™, 65i silica cartridge) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [97:3 to 94:6]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 49 (765 mg) as a single enantiomer. HPLC Method A - retention time 12.70 min.

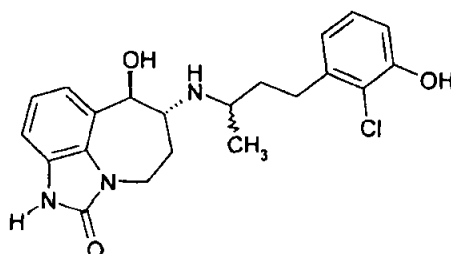
Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
49	Single enantiomer	N/A	N/A	1.6	2.3

Example 49

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 0.97 - 1.00 (3H), 4.68 - 4.70 (1H), 6.85 - 6.87 (1H), 6.94 - 6.97 (1H), 7.17 - 7.19 (1H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.40 - 7.41 (1H)

Example 50

6-([3-(2-Chloro-3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one



68

To a mixture of the compound of Preparation 9 (300 mg, 1.2 mmol) and the compound of Preparation 49 (280 mg, 1.4 mmol) in methanol (5 ml), under nitrogen, was added triethylamine (0.05 ml, 0.4 mmol). After stirring for 20 min, sodium cyanoborohydride (111 mg, 1.8 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 60°C, under nitrogen, for 18 h. After cooling, citric acid (500 mg) was added and the mixture was heated at 60°C for 3 h. To the mixture was added water (0.2 ml), followed by excess sodium hydrogen carbonate and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™, 40+M silica cartridge) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4 to 89:11]. The appropriate fractions were combined and concentrated and further purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21.4 mm Gemini C18 5µm column, 20 ml/min) using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [90:10 to 78:22 (from 2 to 8 min) to 50:50 (from 15 to 20 min) to 5:95 (from 21 to 22 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 50 (61 mg) as a single enantiomer. HPLC method A - retention time 11.51 min.

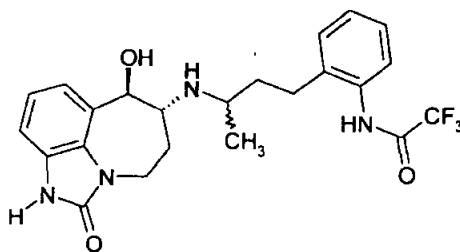
Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
50	Single enantiomer	402.3	402.2	1.7	1.3

Example 50

¹H-NMR (CD₃OD): 1.26 - 1.28 (3H), 1.78 - 1.85 (2H), 4.65 - 4.67 (1H), 6.73 - 6.76 (2H), 6.98 - 7.03 (2H), 7.04 - 7.07 (1H), 7.19 - 7.21 (1H)

Example 51

2,2,2-Trifluoro-N-{2-[3-{[7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]amino}butyl]phenyl}acetamide



To a mixture of the compound of Preparation 9 (247 mg, 1.0 mmol) and the compound of Preparation 71 (250 mg, 1.0 mmol) in methanol (8 ml), under nitrogen, was added triethylamine (0.04 ml, 0.4 mmol). After stirring for 20 min, sodium cyanoborohydride (91 mg, 1.5 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 60°C under nitrogen for 18 h. After cooling, citric acid (500 mg) was added and the mixture was heated at 60°C for 3 h. To the mixture was added water (0.2 ml), followed by excess sodium hydrogen carbonate and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was

concentrated *in vacuo* and the residue was pre-absorbed onto silica (10 g) and passed through a silica plug (10 g), eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 4 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21.4 mm Gemini C18 5 μ m column, 20 ml/min) using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [90:10 to 80:20 (from 2 to 15 min) to 50:50 (from 24 to 26 min) to 5:95 (from 26 to 28 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 51 (61 mg) as a single enantiomer.. HPLC method A - retention time 12.72 min.

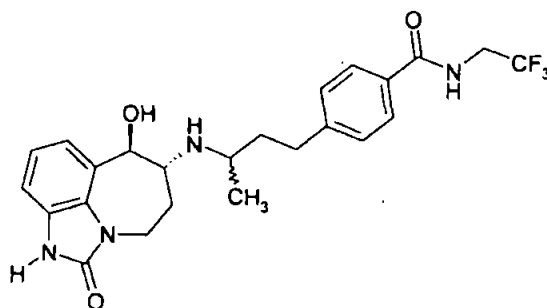
Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
51	Single enantiomer	N/A	N/A	3.6	11

Example 51

¹H-NMR (CD₃OD): 1.15 - 1.17 (3H), 2.57 - 2.60 (2H), 4.64 - 4.66 (1H), 6.59 - 6.61 (1H), 6.67 - 6.69 (1H), 6.91 - 6.97 (2H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.05 - 7.07 (1H), 7.20 - 7.22 (1H)

Example 52

4-[3-([7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]amino)butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide



To a mixture of the compound of Preparation 9 (293 mg, 1.1 mmol) and triethylamine (0.05 ml, 0.4 mmol) in methanol (15 ml) was added the compound of Preparation 89 (172 mg, 0.6 mmol), followed by sodium cyanoborohydride (108 mg, 1.6 mmol) and the reaction mixture was heated at 50°C for 18 h. After cooling, the mixture was quenched by addition of water (3 ml) and citric acid was added, followed by excess sodium hydrogen carbonate. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and then passed through a silica plug, eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [3:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 6 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 mm x 50 mm Gemini C18 10 μ m column, 120 ml/min) using an acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [90:10 to 65:35 (from 2 to 5 min) to 50:50 (from 11 to 12 min) to 5:95 (from 14 to 15 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 52 (120 mg) as a single enantiomer. HPLC method A - retention time 13.47 min

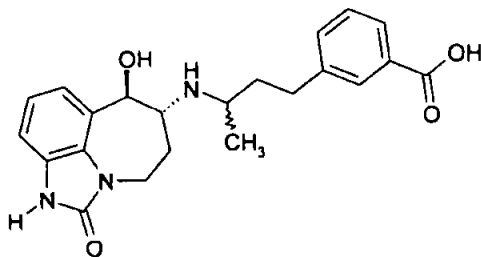
Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
52	Single enantiomer	477.1	477.2	7.7	38.4

Example 52

¹H-NMR (CD₃OD): 1.16 - 1.19 (3H), 2.75 - 2.79 (2H), 4.04 - 4.10 (2H), 4.63 - 4.65 (1H), 6.98 - 7.00 (1H), 7.01 - 7.03 (1H), 7.19 - 7.21 (1H), 7.30 - 7.33 (2H), 7.75 - 7.77 (2H)

Example 53

3-[[3-[[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*h*]][1]benzazepin-6-yl]amino]butyl]benzoic acid

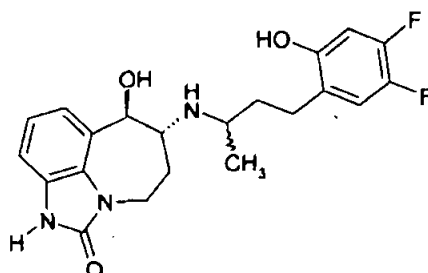


To a mixture of the compound of Preparation 9 (277 mg, 1.1 mmol) and triethylamine (0.05 ml, 0.3 mmol) in methanol (15 ml) was added the compound of Preparation 51 (250 mg, 1.3 mmol), followed by sodium cyanoborohydride (102 mg, 1.6 mmol) and the reaction mixture was heated at 50°C for 18 h. After cooling, the mixture was quenched by addition of water (3 ml) and citric acid was added, followed by excess sodium hydrogen carbonate. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and then passed through a silica plug, eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [3:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 6 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21 mm Gemini C18 5µm column, 25 ml/min) using a 0.1% aqueous ammonia : acetonitrile gradient [5:95 to 20:80 (from 0 to 6 min) to 98:2 (from 8 to 8.5 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 53 (72 mg) as a single enantiomer. HPLC method A - retention time 8.11 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
53	Single enantiomer	396.1	396.2	167	78.8

Example 53

¹H-NMR (CD₃OD): 1.38 - 1.40 (3H), 4.90 - 4.92 (2H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.08 - 7.11 (1H), 7.27 - 7.33 (3H), 7.78 - 7.80 (1H), 7.84 - 7.86 (1H)

Example 54**6-([3-(4,5-Difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-*k*][1]benzazepin-2(1*H*)-one**

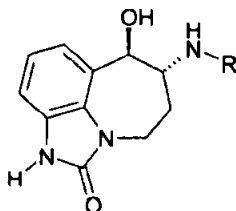
To a mixture of the compound of Preparation 9 (445 mg, 1.7 mmol) and the compound of Preparation 52 (418 mg, 2.1 mmol) in methanol (5 ml), under nitrogen, was added triethylamine (0.07 ml, 0.5 mmol). After stirring for 20 min, sodium cyanoborohydride (164 mg, 2.6 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 60°C under nitrogen for 18 h. After cooling, citric acid (500 mg) was added and the mixture was heated at 60°C for 3 h. To the mixture was added water (0.2 ml), followed by excess sodium hydrogen carbonate and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was pre-absorbed onto silica (10 g) and passed through a silica plug (10 g), eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™, 40+M silica cartridge) with gradient elution, dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [96:4 to 89:11]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 54 (69 mg) as a single enantiomer. HPLC method A - retention time 14.49 min

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
54	Single enantiomer	N/A	N/A		

Example 54

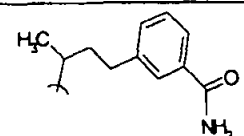
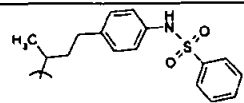
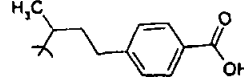
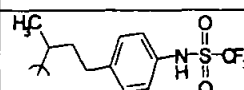
¹H-NMR (CD₃OD): 1.15 - 1.17 (3H), 1.70 - 1.76 (2H), 4.65 - 4.67 (1H), 6.58 - 6.60 (1H), 6.93 - 6.99 (2H), 7.02 - 7.04 (1H), 7.22 - 7.24 (1H)

The following were prepared by methods similar to those used for Examples 48 - 54:



Example	R	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM	From the compound of Preparation
55		Single enantiomer	436.3	436.1	4.3	2.7	53
56		Single enantiomer	459.2	459.2	5.2	2.8	72
57		Single enantiomer	N/A	N/A	6.1	7.1	73
58		Single enantiomer	N/A	N/A	1.1	2.4	56
59		Single enantiomer	N/A	N/A	10.4	12.1	74
60		Single enantiomer	436.2	436.2	10.5	15.9	54
61		Single enantiomer	423.2	423.2	12	12.5	75
62		Single enantiomer	409.2	409.2	24.3	18.9	90
63		Single enantiomer	409.2	409.2	39.2	40.8	76
64		Single enantiomer	435.2	435.2	46.4	42.9	95
65		Single enantiomer	445.2	445.2	74.7	31.5	77

73

66		Single enantiomer	395.2	395.2	137	141	96
67		Single enantiomer	507.1	507.2	156	N/A	101
68		Single enantiomer	396.2	396.2	198	128	50
69		Single enantiomer	499.1	499.2	234	50.3	102

Example 55**6-{[3-(2,6-Dichloro-3-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino}-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.18 - 1.20 (3H), 4.67 - 4.69 (1H), 6.74 - 6.76 (1H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.03 - 7.05 (1H), 7.08 - 7.10 (1H), 7.20 - 7.22 (1H)

HPLC method A - retention time 11.28 min

Example 56**N-{2-[3-{[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-6-yl]amino}butyl]phenyl}ethanesulfonamide**

Experimental MH⁺ 459.2; expected 459.2

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.12 (3H), 1.28 - 1.31 (3H), 3.05 - 3.11 (2H), 4.15 - 4.19 (1H), 6.98 - 7.00 (1H), 7.06 - 7.08 (1H), 7.12 - 7.18 (2H), 7.24 - 7.26 (1H), 7.30 - 7.32 (1H), 7.38 - 7.40 (1H)

HPLC method A - retention time 12.77 min

Example 57**2,2,2-Trifluoro-N-{3-[3-{[7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-6-yl]amino}butyl]phenyl}acetamide**

HPLC method A - retention time 12.19 min

Example 58**6-{[3-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino}-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.40 - 1.42 (3H), 2.05 - 2.11 (2H), 4.95 - 4.97 (1H), 6.83 - 6.87 (2H), 6.97 - 7.00 (1H), 7.03 - 7.05 (1H), 7.10 - 7.13 (1H), 7.30 - 7.32 (1H)

Example 59

2,2,2-Trifluoro-N-{4-[(3-{[7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-6-yl]amino}butyl]phenyl)acetamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.09 - 1.12 (3H), 1.70 - 1.80 (2H), 4.61 - 4.63 (1H), 6.61 - 6.64 (2H), 6.88 - 6.91 (2H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.03 - 7.05 (1H), 7.18 - 7.20 (1H)

HPLC method A - retention time 11.90 min

Example 60

7-Hydroxy-6-{(3-[4-hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methylpropyl)amino}-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1H)-one

¹H-NMR (CD₃OD): 1.14 - 1.16 (3H), 1.76 - 1.84 (2H), 4.64 - 4.66 (1H), 6.80 - 6.82 (1H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.02 - 7.04 (1H), 7.20 - 7.23 (2H), 7.29 - 7.31 (1H)

HPLC method A - retention time 12.50 min

Example 61

N-[3-[3-{[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-6-yl]amino}butyl]phenyl]propanamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.10 - 1.12 (3H), 1.17 - 1.20 (3H), 2.36 - 2.40 (2H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.89 - 6.91 (1H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.02 - 7.05 (1H), 7.17 - 7.20 (2H), 7.30 - 7.32 (1H), 7.40 - 7.42 (1H)

HPLC method A - retention time 12.67 min

Example 62

3-[3-{[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-6-yl]amino}butyl]-N-methylbenzamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.16 - 1.18 (3H), 2.90 - 2.91 (3H), 4.63 - 4.65 (1H), 6.98 - 7.01 (1H), 7.03 - 7.06 (1H), 7.18 - 7.20 (1H), 7.32 - 7.37 (2H), 7.38 - 7.40 (1H), 7.65 - 7.67 (1H)

HPLC method A - retention time 11.40 min

Example 63

N-[2-[3-{[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-6-yl]amino}butyl]phenyl]acetamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.11 - 1.14 (3H), 2.07 - 2.09 (3H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.04 - 7.07 (1H), 7.15 - 7.22 (3H), 7.22 - 7.27 (2H)

HPLC method A - retention time 11.46 min

83

Example 64

N-Cyclopropyl-4-[3-[7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]amino]butyl]benzamide

¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.54 - 0.59 (2H), 0.62 - 0.66 (2H), 0.98 - 1.02 (3H), 3.00 - 3.03 (1H), 4.47 - 4.50 (1H), 6.81 - 6.83 (1H), 6.89 - 6.92 (1H), 7.01 - 7.04 (1H), 7.20 - 7.23 (2H), 7.67 - 7.70 (2H)

HPLC method A - retention time 12.01 min

Example 65

N-[3-[3-[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]amino]butyl]phenyl]methanesulfonamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.14 - 1.16 (3H), 2.90 - 2.92 (3H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.97 - 7.01 (2H), 7.02 - 7.07 (2H), 7.09 - 7.11 (1H), 7.19 - 7.22 (2H)

HPLC method A - retention time 10.00 min

Example 66

3-[3-[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]amino]butyl]benzamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.37 - 1.39 (3H), 4.86 - 4.88 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.07 - 7.10 (1H), 7.26 - 7.31 (3H), 7.78 - 7.80 (1H), 7.85 - 7.86 (1H)

HPLC method A - retention time 8.02 min

Example 67

N-[4-[3-[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]amino]butyl]phenyl]benzenesulfonamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.06 - 1.09 (3H), 4.60 - 4.62 (1H), 6.96 - 7.00 (2H), 7.00 - 7.06 (4H), 7.18 - 7.20 (1H), 7.41 - 7.45 (2H), 7.49 - 7.51 (1H), 7.70 - 7.72 (2H)

HPLC method A - retention time 11.41 min

Example 68

4-[3-[7-Hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]amino]butyl]benzoic acid

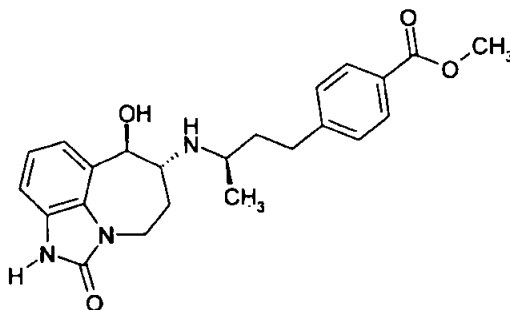
¹H-NMR (CD₃OD): 1.25 - 1.27 (3H), 1.90 - 2.00 (2H), 4.78 - 4.80 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.06 - 7.09 (1H), 7.20 - 7.24 (3H), 7.84 - 7.86 (2H)

HPLC method A - retention time 8.02 min

Example 69**1,1,1-Trifluoro-N-(4-[3-([7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*h*][1]benzazepin-6-yl)amino)butyl]phenyl)methanesulfonamide**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.36 - 1.38 (3H), 1.96 - 2.05 (2H), 4.80 - 4.82 (1H), 7.02 - 7.09 (5H), 7.09 - 7.12 (1H), 7.25 - 7.27 (1H)

HPLC method A - retention time 9.92 min

Example 70**Methyl 4-[3-([7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-*h*][1]benzazepin-6-yl)amino)butyl]benzoate**

To a mixture of the compound of Preparation 9 (207 mg, 0.8 mmol) and triethylamine (0.03 ml, 0.2 mmol) in methanol (5 ml) was added the compound of Preparation 97 (186 mg, 1.0 mmol), followed by sodium cyanoborohydride (76 mg, 1.2 mmol) and the reaction mixture was heated at 50°C for 18 h. Additional sodium cyanoborohydride (76 mg, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for another 18 days. After cooling, the mixture was quenched by addition of water (3 ml) and citric acid was added, followed by excess sodium hydrogen carbonate. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and then concentrated *in vacuo*. To the residue was added methanol (250 ml) and silica and the mixture was concentrated *in vacuo*. The product/silica mix was passed through a silica plug, eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 4 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 21.4 mm Gemini C18 5µm column, 20 ml/min) using acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (5:95) : acetonitrile : 0.1% aqueous ammonia (95:5) gradient [90:10 to 78:22 (from 2 to 5 min) to 70:30 (from 16 to 18 min) to 5:95 (from 30 to 31 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the compound of Example 70 (6 mg) as a single enantiomer. HPLC method A - retention time 14.01 min.

Example	Structure Comment	MH ⁺ exper	MH ⁺ expect	Bovine EC ₅₀ nM	Porcine EC ₅₀ nM
70	Single enantiomer	410.2	410.2	8.2	6.2

Example 70

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 1.00 - 1.03 (3H), 3.79 - 3.82 (3H), 4.48 - 4.50 (1H), 6.83 - 6.85 (1H), 6.88 - 6.91 (1H), 7.02 - 7.05 (1H), 7.30 - 7.33 (2H), 7.91 - 7.94 (2H)

Preparation 1**Hydrochloride salt of 6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepin-2(1H)-one**

To a solution of the compound of Preparation 2 (53.5 g, 211 mmol) in methanol (2600 ml), at 0°C, was added sodium borohydride (8.8 g, 232 mmol), over 30 min. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h, before addition of hydrochloric acid (2N, 120 ml). The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was re-crystallised from isopropanol : water (3:1, 700 ml). The solid was washed with diethyl ether and dried in a vacuum oven overnight to give the title compound (33.8 g).

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 2.00 - 2.10 (1H), 2.30 - 2.40 (1H), 3.60 - 3.70 (1H), 4.10 - 4.20 (1H), 4.85 - 4.95 (1H), 6.45 - 6.50 (1H), 6.90 - 6.95 (1H), 6.95 - 7.00 (1H), 7.15 - 7.20 (1H)

Preparation 2**Hydrochloride salt of 6-amino-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepine-2,7(1H,4H)-dione**

A mixture of the compound of Preparation 3 (35.3 g, 153 mmol) and palladium (10% on carbon, 11g) and concentrated hydrochloric acid (25.5 ml) in methanol (300 ml) was stirred at room temperature under hydrogen (22 psi) for 3 h. The reaction mixture was filtered through ArboceK®, washing through with methanol and water, and ensuring the catalyst did not dry out. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with acetone to give the title compound (30.0 g).

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 2.20 - 2.30 (1H), 2.40 - 2.50 (1H), 3.70 - 3.80 (1H), 4.30 - 4.40 (1H), 4.60 - 4.70 (1H), 7.10 - 7.15 (1H), 7.25 - 7.30 (1H), 7.60 - 7.65 (1H)

Preparation 3**4,5-Dihydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepine-2,6,7(1H)-trione 6-oxime**

To a solution of the compound of Preparation 4 (10.3 g, 51 mmol) in acetic acid (150 ml) was added *tert*-butyl nitrite (16 ml, 135 mmol), followed by hydrochloric acid (4N in dioxane, 33.4 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then filtered. The solid material was dried in a vacuum oven to give the title compound. (10.0 g).

Experimental MH⁺ 232.1; expected 232.1

Preparation 4**5,6-Dihydroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzazepine-2,7(1H,4H)-dione**

To a solution of the compound of Preparation 5 (45.0 g, 0.2 mol) in dichloromethane (150 ml) was added thionyl chloride (30 ml, 0.4 mol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added dichloromethane (1000 ml) and aluminium chloride (84.0 g, 0.6 mol), added portionwise. After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was heated under reflux for 2 h and then concentrated *in vacuo*. To the residue was

78

added ice water (2000 ml) and concentrated hydrochloric acid (50 ml), followed by additional ice water (2000 ml). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water (4 x 250 ml) and dissolved in sodium hydroxide solution (1N, 600 ml). The solution was washed with dichloromethane (2 x 150 ml) and cyclohexane (150 ml) and adjusted to pH 10 by addition of dry ice. The solid material was collected by filtration, washed with water (3 x 50 ml) and dried overnight at 40°C to give the title compound (30.0 g).

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 2.03 – 2.11 (2H), 2.90 – 3.00 (2H), 3.85 – 3.95 (2H), 7.02 – 7.10 (1H), 7.17 – 7.24 (1H), 7.50 – 7.58 (1H)

Preparation 5

4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)butanoic acid

To a solution of the compound of Preparation 6 (152.0 g, 0.6 mol) in tetrahydrofuran (600 ml) was added concentrated hydrochloric acid (75 ml). The reaction mixture was stirred for 2 h and then poured into water (700 ml). The mixture was filtered, washing through with water (750 ml) and the solid material was dried overnight at 40°C to give the title compound (155.5 g).

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 1.80 – 1.89 (2H), 2.20 – 2.25 (2H), 3.74 – 3.82 (2H), 6.96 – 7.01 (3H), 7.05 – 7.10 (1H)

Preparation 6

4-(3-Isopropenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)butanoic acid

To a solution of the compound of Preparation 7 (223.8 g, 0.7 mol) in tetrahydrofuran (500 ml) was added aqueous sodium hydroxide solution (15% w/w, 500 ml). The reaction mixture was heated under reflux for 4 h, cooled to room temperature and stirred overnight. The tetrahydrofuran was removed by vacuum distillation (38°C) and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 400 ml) and cyclohexane (2 x 300 ml). To the aqueous layer was added glacial acetic acid (250 ml) and the solution was cooled to 2°C. After stirring for 30 min, the product was collected by filtration, washing through with water (3 x 250 ml) at 2°C. The solid was dried overnight at 40°C to give the title compound (307.5 g).

Experimental MH⁺ 261.2; expected 261.1

Preparation 7

Ethyl 4-(3-isopropenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)butanoate

A mixture of the compound of Preparation 8 (114.0 g, 0.7 mol), potassium carbonate (136 mg, 1 mol) and the compound of Preparation 166 (167.4 g, 0.9 mol) in acetone (500 ml) was heated under reflux for 18 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and filtered, washing through with acetone (250 ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dried overnight at 40°C to give the title compound (223.8 g).

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 1.10 – 1.20 (3H), 2.10 – 2.15 (3H), 3.95 – 4.07 (2H), 5.10 – 5.12 (1H), 5.35 – 5.39 (1H), 7.00 – 7.10 (3H), 7.20 – 7.26 (1H)

Preparation 8**1-Isopropenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one**

To a solution of the compound of Preparation 140 (98.0 g, 0.9 mol) in xylene (420 ml), at 120°C, was added 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.5 ml), followed by the compound of Preparation 141 (130.0 g, 1.0 mol), added over 30 min. The reaction mixture was heated at 150°C, using a Dean-Stark apparatus, for 60 h and then cooled to room temperature. The solid product was isolated by filtration, washing with cold xylene (250 ml), and dried in a vacuum oven to give the title compound (208.4 g).

¹H-NMR (d₆-DMSO): 2.08 – 2.11 (3H), 5.05 – 5.11 (1H), 5.34 – 5.37 (1H), 6.98 – 7.01 (3H), 7.01 – 7.06 (1H), 10.90 – 11.00 (1H)

Preparation 9**Hydrochloride salt of (6R,7R)-6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one**

To the compound of Preparation 10 (160 mg, 0.5 mmol) was added hydrogen chloride (4N in dioxane, 1.25 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added dioxane (10 ml). The solution was re-concentrated *in vacuo* to give the title compound as the hydrochloride salt (135 mg).

¹H-NMR (CD₃OD): 2.07 - 2.13 (1H), 2.41 - 2.44 (1H), 3.50 - 3.54 (1H), 3.78 - 3.82 (1H), 4.20 - 4.26 (1H), 7.01 - 7.04 (1H), 7.10 - 7.14 (1H), 7.35 - 7.37 (1H)

Alternative synthesis

A mixture of the compound of Preparation 3 (11.0 g, 48 mmol), rhodium chloro(norbornadiene) dimer (55 mg, 0.1 mmol) and 1-[(S)-ferrocenyl-2-(R)-ethyl-1-dimethylamino)phenyl]-(S)-phosphino-1'-dicyclohexylphosphino-ferrocene (Solvias AG) (187 mg, 0.3 mmol) in methanol (165 ml) and water (11 ml) was purged with nitrogen (x 3) and heated at 80°C under a hydrogen atmosphere (20 bar) for 16 h. The mixture was filtered, washing through with methanol and the filtrate concentrated *in vacuo*. To the residue was added hydrogen chloride (4M in dioxane 14ml). The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by azeotropic distillation with isopropanol (2 x 50 ml). The residue was re-crystallised from isopropanol : water (6:1, 150 ml) and again from isopropanol : water (6:1, 80 ml) to give the title compound (6.5 g) as the hydrochloride salt.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.96 - 2.05 (1H), 2.30 - 2.38 (1H), 3.60 - 3.68 (1H), 4.08 - 4.15 (1H), 4.82 - 4.88 (1H), 6.45 - 6.50 (1H), 6.90 - 6.93 (1H), 6.97 - 7.01 (1H), 7.15 - 7.18 (1H)

Preparation 10**tert-Butyl [(6R,7R)-7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-6-yl]-carbamate**

The compound of Preparation 11 (500 mg, 1.6 mmol) was dissolved in isopropanol containing 0.1% diethylamine (100 ml), with heating and sonication. The solution was purified by supercritical fluid chromatography (Berger Multigram III, 250 x 30 mm Chiralcel OJ-H, 5 µm column, 35°C, 180 ml/min)

88

using supercritical carbon dioxide/isopropanol containing 0.1% diethylamine [85:15] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound as the desired enantiomer, which was used directly.

Preparation 11

tert-Butyl [7-hydroxy-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydroimidazo[4,5,1-k][1]benzazepin-6-yl]carbamate

To a solution of the compound of Preparation 1 (1.0 g, 3.9 mmol) in methanol (20 ml) was added triethylamine (1.1 ml, 7.8 mmol), followed by the compound of Preparation 142 (1.71 g, 7.8 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h, concentrated *in vacuo* and to the residue was added dichloromethane (50 ml). The solution was washed with water (50 ml) and the precipitate was collected by filtration and dried in a vacuum oven to give the title compound (500 mg), which was used directly.

Preparation 12

4-[4-(Cyclopropylmethoxy)phenyl]butan-2-one

To a solution of the compound of Preparation 106 (5.0 g, 31 mmol) in acetone (75 ml) was added caesium carbonate (20.0 g, 61.0 mmol), followed by the compound of Preparation 107 (5.9 ml, 61 mmol) and sodium iodide (0.46 g, 31.0 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 24 h, concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (75 ml) and water (100 ml). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (75 ml). The combined organic phases were washed with brine (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (5.7 g), which was used directly for reductive amination with the compound of Preparation 1.

Preparation 13

4-(2-Hydroxyphenyl)-4-methylpentan-2-one

To a solution of the compound of Preparation 14 (222 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml), at -60°C and under nitrogen, was added methyllithium (1.6M in diethyl ether, 1.8 ml, 2.8 mmol) dropwise over 5 min. The reaction mixture was stirred at -60°C for 30 min, quenched with ethanol (0.2 ml) and allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was partitioned between water and diethyl ether and the organic phase was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (130 mg).

Experimental (M-H⁺) 191.3; expected 191.1

Preparation 14

2-(1,1-Dimethyl-3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)phenol

A solution of the compound of Preparation 15 (950 mg, 5.4 mmol) in morpholine (30 ml) was heated at 85°C for 18 h. To the reaction mixture was added water (5 ml) and the precipitate was collected by filtration, washed with water and dried in a vacuum oven to give the title compound (1.22 g).

Experimental MH⁺ 264.0; expected 264.2

Preparation 15**4,4-Dimethylchroman-2-one**

To a solution of the compound of Preparation 105 (2.0 g, 11.5 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 ml) was added aluminium chloride (2.3 g, 17.2 mmol) over 5 min and the reaction mixture was stirred at room temperature, under nitrogen, for 60 h. To the reaction mixture was added dichloromethane and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between water and dichloromethane and the two layers were separated. The organic layer was further washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™ 40M cartridge) with gradient elution, cyclohexane : dichloromethane [3:1 to 1:3]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (1.4 g).

Experimental MH⁺ 177.2; expected 177.1

Preparation 16**4-(3-Chloro-2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one**

To a solution of the compound of Preparation 108 (17.5 g, 112.0 mmol) in acetone (49 ml), at 0°C, was added aqueous sodium hydroxide solution (5M, 33 ml) over 10 min. The reaction mixture was stirred at 0°C for 60 min and then at room temperature for 18 h. To the mixture was added water (500 ml) and the solution was extracted with dichloromethane (100 ml). The aqueous phase was acidified with excess aqueous citric acid solution and the resulting precipitate was collected by filtration. The solid was washed with water (100 ml), aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 ml), aqueous sodium metabisulfite solution (100 ml) and additional water (3 x 100 ml) and air dried to give the title compound (20 g)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 – 2.41 (3H), 6.78 – 6.93 (2H), 7.34 – 7.38 (1H), 7.41 – 7.46 (1H), 7.77 – 7.83 (1H)

Preparation 17**4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one**

To a solution of the compound of Preparation 110 (900 mg, 6.4 mmol) in acetone (20 ml), at 0°C, was added aqueous sodium hydroxide solution (5M, 1.9 ml). After stirring at 0°C for 1 h, water (50 ml) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (50 ml). The aqueous phase was acidified with hydrochloric acid (4M) and the solution was extracted with dichloromethane (100 ml). The combined organic phases were washed with water (20 ml), saturated aqueous sodium metabisulphite solution (30 ml), and additional water (3 x 20 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (900 mg).

¹H-NMR (CD₃OD): 2.31 – 2.34 (3H), 6.76 – 6.83 (2H), 6.92 – 6.99 (1H), 7.24 – 7.28 (1H), 7.82 – 7.88 (1H)

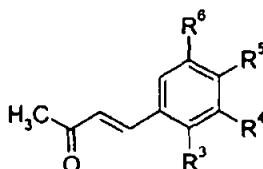
Preparation 18**4-(4,5-Difluoro-2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one**

To a solution of the compound of Preparation 60 (3.5 g, 22.0 mmol) in acetone (50 ml), at 0°C, was added aqueous sodium hydroxide solution (5M, 6.6 ml, 33.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h and then at room temperature for 18 h. The mixture was diluted with water (200 ml) and

acidified with hydrochloric acid (4M). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 300 ml) and the combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (2.9 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 - 2.43 (3H), 6.81 - 6.89 (1H), 7.25 - 7.31 (2H), 7.67 - 7.77 (1H)

Similarly prepared were:



Preparation	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MH ⁺ exper	MH ⁺ expected	From the compound of Preparation
19	H	CF ₃	OH	H	N/A		157
20	OH	OCH ₃	H	H	193.1	193.1	111
21	OH	F	H	F	196.9	197.0	113
22	OH	H	H	CN	N/A		59
23	OH	CH ₃	H	H	N/A		119
24	OCH ₃	H	H	H	N/A		121
25	OH	H	H	OCH ₃	N/A		122
26	H	H	F	H	N/A		124
27	OH	H	F	H	N/A		125
28	OH	Cl	H	Cl	230.9	231.1	126
29	OH	H	Cl	H	194.9	195.0	127
30	OH	Cl	H	F	212.9	213.0	128
31	OH	F	H	H	181.1	181.1	129
32	OH	H	H	CF ₃	N/A		61
33	F	H	H	H	164.9	165.2	138
34	H	CH ₂ OH	H	H	N/A		172

Preparation 19

4-[4-Hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]but-3-en-2-one

¹H-NMR (CDCl₃): 2.29 - 2.31 (3H), 6.60 - 6.64 (1H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.43 - 7.46 (1H), 7.59 - 7.61 (1H), 7.70 - 7.72 (1H)

Preparation 22

4-hydroxy-3-[3-oxobut-1-en-1-yl]benzonitrile

¹H-NMR (d₆DMSO): 2.31 - 2.33 (3H), 6.97 - 7.10 (2H), 7.60 - 7.70 (2H), 8.09 - 8.11 (1H)

Preparation 23

4-(2-Hydroxy-3-methylphenyl)but-3-en-2-one

¹H-NMR (d₆-DMSO): 2.14 - 2.20 (3H), 2.25 - 2.32 (3H), 6.69 - 6.80 (2H), 7.11 - 7.17 (1H), 7.41 - 7.47 (1H), 7.88 - 7.94 (1H)

91

Preparation 24**4-(2-Methoxyphenyl)but-3-en-2-one**

¹H-NMR (d₆-DMSO): 2.28 - 2.30 (3H), 3.83 - 3.86 (3H), 6.78 - 6.84 (1H), 6.95 - 7.00 (1H), 7.05 - 7.09 (1H), 7.37 - 7.43 (1H), 7.64 - 7.69 (1H), 7.74 - 7.80 (1H)

Preparation 25**4-(2-Hydroxy-5-methoxyphenyl)but-3-en-2-one**

¹H-NMR (d₆-DMSO): 2.27 - 2.29 (3H), 3.68 - 3.71 (3H), 6.80 - 6.86 (3H), 7.11 - 7.15 (1H), 7.72 - 7.78 (1H)

Preparation 26**4-(4-Fluorophenyl)but-3-en-2-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 2.33 - 2.34 (3H), 7.10 - 7.15 (3H), 7.61 - 7.68 (3H)

Preparation 27**4-(4-Fluoro-2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 2.37 - 2.39 (3H), 6.56 - 6.64 (2H), 6.79 - 6.82 (1H), 7.55 - 7.60 (1H), 7.82 - 7.85 (1H)

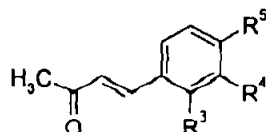
Preparation 32**4-[2-Hydroxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]but-3-en-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.44 - 2.47 (3H), 7.02 - 7.06 (1H), 7.13 - 7.19 (1H), 7.47 - 7.52 (1H), 7.70 - 7.73 (1H), 7.78 - 7.84 (1H)

Preparation 35**4-(4-Nitrophenyl)but-3-en-2-one**

To a solution of the compound of Preparation 145 (2.0 g, 13.2 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml) was added the compound of Preparation 150 (8.4 g, 26.5 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h and then cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with diethyl ether and then loaded onto a silica plug and eluted with diethyl ether. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was further purified using a silica plug, eluting with diethyl ether. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (2.4 g). ¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 - 2.41 (3H), 6.78 - 6.80 (1H), 7.48 - 7.50 (1H), 7.65 - 7.67 (2H), 8.20 - 8.22

Similarly prepared were:



Preparation	R ³	R ⁴	R ⁵	MH ⁺ exper	MH ⁺ expected	From the compound of Preparation
36	CH ₃	H	H	160.9	161.1	115
37	H	NO ₂	H	N/A		146
38	NO ₂	H	H	N/A		151
39	H	H	CO ₂ H	N/A		153
40	H	CO ₂ H	H	N/A		154

Preparation 37**4-(3-Nitrophenyl)but-3-en-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 - 2.41 (3H), 6.78 - 6.82 (1H), 7.56 - 7.59 (1H), 7.66 - 7.68 (1H), 7.80 - 7.82 (1H), 8.18 - 8.21 (1H), 8.38 - 8.40 (1H)

Preparation 38**4-(2-Nitrophenyl)but-3-en-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.40 - 2.41 (3H), 6.56 - 6.60 (1H), 7.42 - 7.46 (1H), 7.57 - 7.60 (1H), 7.62 - 7.65 (1H), 7.97 - 8.00 (1H), 8.02 - 8.04 (1H)

Preparation 39**4-[3-Oxobut-1-en-1-yl]benzoic acid**

¹H-NMR (d₆-DMSO): 2.17 - 2.19 (3H), 6.85 - 6.88 (1H), 7.61 - 7.64 (1H), 7.79 - 7.81 (2H), 7.91 - 7.93 (2H)

Preparation 40**3-[3-Oxobut-1-en-1-yl]benzoic acid**

¹H-NMR (CD₃OD): 2.39 - 2.41 (3H), 6.80 - 6.83 (1H), 7.51 - 7.54 (2H), 7.66 - 7.69 (1H), 7.85 - 7.87 (1H), 8.06 - 8.08 (1H), 8.23 - 8.25 (1H)

Preparation 41**4-(2-Hydroxyphenyl)butan-2-one**

A suspension of palladium (5% on alumina, 5.0 g, 47.0 mmol) in ethyl acetate (500 ml) was stirred under hydrogen (60 psi) for 40 min. To this suspension was added the compound of Preparation 100 (50.0 g, 308 mmol) and the reaction mixture was hydrogenated at 15 psi for 2 h. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica, 1 kg), eluting with dichloromethane. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was triturated with diethyl ether/pentane to give the title compound PF-01896702-00 (10.3 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.18 - 2.19 (3H), 2.80 - 2.95 (4H), 6.75 - 6.85 (2H), 7.00 - 7.11 (2H)

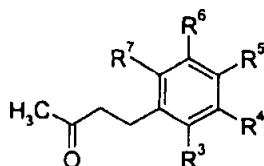
Preparation 42**4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)butan-2-one**

A mixture of the compound of Preparation 17 (2.1 g, 11.4 mmol) and palladium (2 wt. % on strontium carbonate, 800 mg) in ethyl acetate (40 ml) was stirred under hydrogen (1 atm) at room temperature for 18 h. The mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate : cyclohexane [20:80, 20 ml] and purified by automated flash chromatography (Biotage™, 40M cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [20:80 to 30:70]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (1.2 g).
¹H-NMR (CD₃OD): 1.46 - 1.51 (3H), 1.70 - 1.80 (1H), 1.90 - 2.00 (1H), 2.58 - 2.62 (1H), 2.85 - 2.95 (1H), 6.72 - 6.80 (3H)

Preparation 43**4-(2-Methylphenyl)butan-2-one**

A mixture of the compound of Preparation 36 (840 mg, 5.2 mmol) and chlorotris(triphenylphosphine) rhodium(I) (242 mg, 0.3 mmol) in ethyl acetate (25 ml) was stirred under hydrogen (5 atm) at 40°C for 60 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added ethyl acetate : cyclohexane [1:3, 30 ml]. The solution was loaded on to a silica plug and eluted with ethyl acetate : cyclohexane [1:3, 300 ml]. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound (556 mg).

The following were prepared by methods similar to Preparations 41 – 43



Preparation	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	From the compound of Preparation
44	H	H	CF ₃	H	H	120
45	Cl	H	Cl	H	H	130
46	H	CF ₃	H	H	H	131
47	Cl	H	H	H	F	134
48	OH	F	H	F	H	21
49	Cl	OH	H	H	H	98
50	H	H	CO ₂ H	H	H	39
51	H	CO ₂ H	H	H	H	40
52	OH	H	F	F	H	18
53	Cl	OH	H	H	Cl	99
54	H	CF ₃	OH	H	H	19

Preparation 44**4-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]butan-2-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 2.08 - 2.12 (3H), 2.79 - 2.84 (2H), 2.87 - 2.92 (2H), 7.34 - 7.38 (1H), 7.49 - 7.54 (1H)

94

Preparation 45**4-(2,4-Dichlorophenyl)butan-2-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 2.10 - 2.12 (3H), 2.74 - 2.79 (2H), 2.88 - 2.93 (2H), 7.18 - 7.21 (1H), 7.23 - 7.27 (1H), 7.36 - 7.38 (1H)

Preparation 46**4-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)butan-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.14 - 2.16 (3H), 2.76 - 2.82 (2H), 2.92 - 2.98 (2H), 7.35 - 7.41 (2H), 7.42 - 7.48 (2H)

Preparation 47**4-(2-Chloro-6-fluorophenyl)butan-2-one**

¹H-NMR (CD₃OD): 2.15 - 2.17 (3H), 2.70 - 2.76 (2H), 2.98 - 3.04 (2H), 7.01 - 7.07 (1H), 7.19 - 7.23 (2H)

Preparation 49**4-(2-Chloro-3-hydroxyphenyl)butan-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.11 - 2.13 (3H), 2.70 - 2.73 (2H), 2.95 - 2.99 (2H), 6.78 - 6.80 (1H), 6.87 - 6.89 (1H), 7.05 - 7.07 (1H)

Preparation 50**4-(3-Oxobutyl)benzoic acid**

¹H-NMR (CD₃OD): 2.16 - 2.18 (3H), 2.80 - 2.83 (2H), 2.89 - 2.92 (2H), 7.30 - 7.32 (2H), 7.90 - 7.93 (2H)

Preparation 51**3-(3-oxobutyl)benzoic acid**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 - 2.18 (3H), 2.79 - 2.82 (2H), 2.95 - 2.98 (2H), 7.38 - 7.40 (1H), 7.41 - 7.44 (1H), 7.94 - 7.96 (2H)

Preparation 52**4-(4,5-Difluoro-2-hydroxyphenyl)butan-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.20 - 2.22 (3H), 2.74 - 2.77 (2H), 2.87 - 2.89 (2H), 6.70 - 6.73 (1H), 6.79 - 6.82 (1H)

Preparation 53**4-(2,6-Dichloro-3-hydroxyphenyl)butan-2-one**

Experimental MH⁺ 233.2; expected 233.0

Preparation 54**4-[4-Hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]butan-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.17 - 2.19 (3H), 2.76 - 2.79 (2H), 2.81 - 2.83 (2H), 6.80 - 6.82 (1H), 7.18 - 7.21 (1H), 7.29 - 7.31 (1H)

Preparation 55**4-(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)butan-2-one**

To a mixture of the compound of Preparation 117 (442 mg, 3.6 mmol) and concentrated sulfuric acid (conc., 0.9 ml) in toluene (4 ml), at 0°C, was added dropwise the compound of Preparation 118 (116 mg, 1.7 mmol) in toluene (2 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h and then partitioned between water and diethyl ether. The organic phase was separated, washed with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (Isolute cartridge, 5 g), with gradient elution, cyclohexane : dichloromethane [3:1 to 0:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (128 mg).

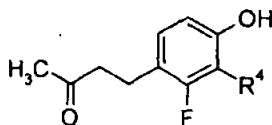
¹H-NMR (CDCl₃): 2.09 - 2.10 (3H), 2.18 - 2.20 (6H), 2.61 - 2.72 (4H), 4.61 - 4.62 (1H), 6.78 - 6.79 (2H)

Preparation 56**4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)butan-2-one**

To a solution of the compound of Preparation 156 (5.8 g, 51.9 mmol) in toluene (25 ml), at 0°C, was added concentrated sulphuric acid (1.1 ml, 21.6 mmol). To the mixture was added dropwise the compound of Preparation 118 (3.0 g, 43.2 mmol) in toluene (5 ml) over 1.5 h and the reaction mixture was stirred for a further 2 h. To the mixture was added water (25 ml) and the two layers were separated. The organic phase was washed with water (2 x 10 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate : cyclohexane [10:90, 5 ml] and purified by automated flash chromatography (Biotage™, 40M cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [5:95 to 20:80]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (747 mg).

¹H-NMR (CD₃OD): 2.10 - 2.12 (3H), 2.75 - 2.78 (4H), 6.77 - 6.80 (2H), 6.84 - 6.86 (1H)

Similarly prepared were:



Preparation	R ⁴	From the compound of Preparation
57	F	163
58	H	164

Preparation 57**4-(2,3-Difluoro-4-hydroxyphenyl)butan-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.15 - 2.18 (3H), 2.70 - 2.73 (2H), 2.82 - 2.85 (2H), 6.65 - 6.69 (1H), 6.80 - 6.84 (1H)

Preparation 58**4-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)butan-2-one**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 - 2.18 (3H), 2.71 - 2.75 (2H), 2.80 - 2.84 (2H), 6.50 - 6.54 (2H), 6.98 - 7.01 (1H)

Preparation 59**3-Formyl-4-hydroxybenzonitrile**

To a solution of the compound of Preparation 123 (2.5 g, 13.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 ml), at -78°C and under nitrogen, was added slowly *n*-butyllithium (1.6M, 16.2 ml) *via* syringe. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, before addition of *N,N*-dimethylformamide (2.1 ml). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight and then diluted with water (100 ml). The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was acidified by addition of hydrochloric acid (2M). The precipitate was collected by filtration and dried *in vacuo* to give the title compound (1.13 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.02 - 7.17 (1H), 7.69 - 7.98 (2H), 9.86 - 9.97 (1H)

Preparation 60**4,5-Difluoro-2-hydroxybenzaldehyde**

To a solution of the compound of Preparation 132 (5.0 g, 20.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 ml), at -78°C and under nitrogen, was added *n*-butyllithium (1.6M in hexanes, 30.7 ml, 49.0 mmol), *via* syringe. The mixture was stirred at -78°C for 30 min, before addition of *N,N*-dimethylformamide (3.9 ml, 50 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 h. To the mixture was added water (200 ml) and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was acidified with excess hydrochloric acid (2M) and extracted with diethyl ether (2 x 300 ml). The combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (3.0 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 6.77 - 6.83 (1H), 7.34 - 7.40 (1H), 9.77 - 9.79 (1H)

Similarly prepared was:

Preparation 61**2-Hydroxy-5-trifluoromethylbenzaldehyde**

From the compound of Preparation 133

¹H-NMR (CDCl₃): 6.87 - 6.93 (1H), 7.09 - 7.13 (1H), 7.48 - 7.53 (1H), 9.94 - 9.97 (1H)

Preparation 62***N*-[2-(3-Oxobutyl)phenyl]methanesulfonamide**

To a mixture of the compound of Preparation 64 (200 mg, 0.7 mmol), palladium (II) acetate (10 mol%, 15 mg, 0.07 mmol) and lithium chloride (28.5 mg, 0.7 mmol), under nitrogen, was added triethylamine (0.34 ml, 2.4 mmol). The reaction vessel was purged with nitrogen and de-gassed, before addition of the compound of Preparation 139 (0.2 ml, 2.4 mmol). The reaction mixture was then heated in a microwave oven (300W) at 120°C for 20 min. The mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added

89

water (10 ml) The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The combined extracts were washed with hydrochloric acid (0.1M) and aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (Biotage™ 40S cartridge, conditioned with cyclohexane : ethyl acetate [88:12]) with gradient elution, cyclohexane : ethyl acetate [88:12 to 0:100]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (160 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.12 - 2.15 (3H), 2.84 - 2.93 (4H), 3.02 - 3.06 (3H), 7.12 - 7.18 (1H), 7.19 - 7.25 (1H), 7.45 - 7.49 (1H), 8.24 - 8.33 (1H)

Similarly prepared was:

Preparation 63

4-(3-Hydroxyphenyl)butan-2-one

From the compound of Preparation 165

¹H-NMR (CDCl₃): 2.17 - 2.19 (3H), 2.75 - 2.79 (2H), 2.81 - 2.85 (2H), 6.65 - 6.68 (2H), 6.76 - 6.78 (1H), 7.13 - 7.16 (1H)

Preparation 64

N-(2-Iodophenyl)methanesulfonamide

To a solution of the compound of Preparation 135 (1.0 g, 5.8 mmol) in pyridine (8 ml) was added dropwise the compound of Preparation 174 (0.7 ml, 8.7 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added water. The solution was extracted with dichloromethane and the organic extract was acidified with hydrochloric acid (2M), neutralised with sodium hydrogen carbonate, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. To the residue was added dichloromethane (4 ml) and the supernatant liquid was removed and layered with cyclohexane from which a solid crystallised overnight. The crystalline solid was filtered and dried to give the title compound (1.2 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.98 - 3.02 (3H), 6.91 - 6.96 (1H), 7.35 - 7.42 (1H), 7.63 - 7.67 (1H), 7.80 - 7.85 (1H)

Preparation 65

N-(2-{3-Oxobut-1-en-1-yl}phenyl)methanesulfonamide

To a solution of the compound of Preparation 64 (1.2 g, 3.9 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (24 ml) was added palladium (II) acetate (10 mol%, 874 mg, 3.9 mmol), the compound of Preparation 118 (0.5 ml, 5.8 mmol), tetrabutylammonium chloride (1.08 g, 3.9 mmol) and sodium hydrogen carbonate (818 mg, 9.7 mmol). The reaction vessel was purged with nitrogen and the mixture heated at 60°C for 2 h and then stirred at room temperature for 18 h. To the mixture was added water (50 ml) and the solution was extracted with ethyl acetate (4 x 100 ml). The combined extracts were concentrated *in vacuo* to give the crude product. The residue was purified by column chromatography (silica, 20 g, conditioned with dichloromethane) with gradient elution, cyclohexane : ethyl acetate [80:20 to 0:100]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (514 mg).

Experimental (M-H⁺)⁺ 237.9; expected 238.1

Preparation 66

4-(2-Isopropoxyphenyl)butan-2-one

To a solution of the compound of Preparation 41 (31.7 g, 193 mmol) in acetone (750 ml) was added caesium carbonate (126.0 g, 386.0 mmol) and the compound of Preparation 167 (38.5 ml, 386 mmol). The reaction mixture was heated at 55°C for 18 h, cooled to room temperature and partitioned between water (700 ml) and ethyl acetate (600 ml). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (600 ml). The combined organic phases were washed with brine (500 ml) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (41.0 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.23 - 1.30 (6H), 2.09 - 2.10 (3H), 2.61 - 2.68 (2H), 2.90 - 2.98 (2H), 4.50 - 4.60 (1H), 6.78 - 6.82 (2H), 7.09 - 7.15 (2H)

Preparation 67

7-Hydroxy-6-([1-methyl-3-(4-nitrophenyl)propyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1H)-one

To a mixture of the compound of Preparation 9 (300 mg, 1.2 mmol) and the compound of Preparation 35 (269 mg, 1.4 mmol) in methanol (5 ml), under nitrogen, was added triethylamine (0.05 ml, 0.4 mmol). After stirring for 20 min, sodium cyanoborohydride (111 mg, 1.8 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 60°C under nitrogen for 5 days. After cooling, citric acid (500 mg) was added and the mixture was heated at 60°C for 3 h. To the mixture was added water (0.2 ml), followed by excess sodium hydrogen carbonate and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was pre-absorbed onto silica (10 g) and passed through a silica plug (10 g), eluting with dichloromethane : 2.5% ammonia in methanol [4:1]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was washed with toluene and dried to give the title compound (600 mg) which was used directly.

Similarly prepared was:

Preparation 68

7-Hydroxy-6-([1-methyl-3-(3-nitrophenyl)propyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1H)-one

From the compound of Preparation 37. The title compound was used directly in the next stage of reaction.

Preparation 69

7-Hydroxy-6-([3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzazepin-2(1H)-one

To a solution of the compound of Preparation 100 (7.1 g, 43.3 mmol) in methanol (200 ml) was added the compound of Preparation 1 (10.1 g, 39.4 mmol), followed by triethylamine (1.7 ml, 11.8 mmol). After

91

stirring for 20 min, sodium cyanoborohydride (6.2 g, 98.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 60 h. The mixture was quenched with water (10 ml) and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with methanol and the solution was concentrated *in vacuo* to give the title compound (22.5 g) as a mixture of 4 diastereoisomers

Experimental MH^+ 368.1; expected 368.2

Preparation 70

4-(3,5-Dibromo-2-hydroxyphenyl)butan-2-one

To a solution of the compound of Preparation 41 (2.0 g, 12.2 mmol) in dichloromethane (70 ml) was added dropwise the compound of Preparation 148 (4.3 g, 24.4 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (8 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h, before addition of dichloromethane (100 ml). The solution was washed with water (3 x 100 ml) and concentrated under a stream of nitrogen. The residue was dissolved in ethyl acetate : cyclohexane [5:95] and purified by automated flash chromatography (Biotage™, 65i silica cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [2:98 to 20:80]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (3.7 g). ^1H -NMR ($CDCl_3$): 2.18 - 2.20 (3H), 2.77 - 2.80 (2H), 2.88 - 2.91 (2H), 7.15 - 7.17 (1H), 7.20 - 7.22 (1H)

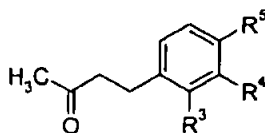
Preparation 71

2,2,2-Trifluoro-*N*-[2-(3-oxobutyl)phenyl]acetamide

To a solution of the compound of Preparation 78 (400 mg, 1.3 mmol) in methanol (10 ml) was added concentrated hydrochloric acid (0.1 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added dichloromethane (15 ml). The solution was washed with water (2 x 5 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (250 mg).

^1H -NMR ($CDCl_3$): 2.16 - 2.19 (3H), 2.78 - 2.82 (2H), 2.97 - 3.00 (2H), 7.17 - 7.20 (2H), 7.60 - 7.65 (2H)

Similarly prepared were:



Preparation	R ³	R ⁴	R ⁵	From the compound of Preparation
72	-NHSO ₂ Et	H	H	93
73	H	-NHCOCF ₃	H	79
74	H	H	-NHCOCF ₃	80
75	H	-NHCOEt	H	81
76	-NHCOCH ₃	H	H	82
77	H	-NHSO ₂ CH ₃	H	94

Preparation 72**N-[2-(3-Oxobutyl)phenyl]ethanesulfonamide**

¹H-NMR (CDCl₃): 1.40 - 1.44 (3H), 2.12 - 2.14 (3H), 2.86 - 2.89 (4H), 3.17 - 3.21 (2H), 7.11 - 7.16 (2H), 7.18 - 7.21 (1H), 7.41 - 7.43 (1H)

Preparation 73**2,2,2-Trifluoro-N-[3-(3-oxobutyl)phenyl]acetamide**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.13 - 2.15 (3H), 2.76 - 2.80 (2H), 2.87 - 2.91 (2H), 7.04 - 7.06 (1H), 7.27 - 7.30 (1H), 7.39 - 7.43 (2H)

Preparation 74**2,2,2-Trifluoro-N-[4-(3-oxobutyl)phenyl]acetamide**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.15 - 2.18 (3H), 2.76 - 2.80 (2H), 2.84 - 2.88 (2H), 7.20 - 7.23 (2H), 7.43 - 7.46 (2H)

Preparation 75**N-[3-(3-Oxobutyl)phenyl]propanamide**

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 - 1.25 (3H), 2.10 - 2.13 (3H), 2.37 - 2.40 (2H), 2.76 - 2.79 (2H), 2.81 - 2.84 (2H), 6.90 - 6.93 (1H), 7.15 - 7.19 (2H), 7.26 - 7.28 (1H)

Preparation 76**N-[2-(3-Oxobutyl)phenyl]acetamide**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.13 - 2.15 (3H), 2.28 - 2.30 (3H), 2.80 - 2.83 (2H), 2.89 - 2.92 (2H), 7.03 - 7.07 (1H), 7.19 - 7.22 (1H), 7.43 - 7.46 (1H), 7.62 - 7.64 (1H)

Preparation 77**N-[3-(3-Oxobutyl)phenyl]methanesulfonamide**

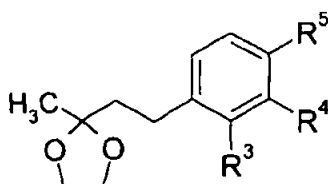
¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 - 2.18 (3H), 2.76 - 2.79 (2H), 2.84 - 2.87 (2H), 2.99 - 3.01 (3H), 7.00 - 7.05 (3H), 7.22 - 7.25 (1H)

Preparation 78**2,2,2-Trifluoro-N-(2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]phenyl)acetamide**

To a solution of the compound of Preparation 83 (350 mg, 1.7 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added pyridine (534 mg, 6.8 mmol) and the mixture was cooled in an acetonitrile/dry ice bath. To the mixture was added dropwise the compound of Preparation 173 (0.3 ml, 1.9 mmol) in dichloromethane (5 ml) and the reaction mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h, before addition of excess sodium hydrogen carbonate. After stirring for 18 h, water (5 ml) and dichloromethane (10 ml) were added and the two layers were separated. The organic phase was concentrated *in vacuo* to give the title compound (400 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 - 1.23 (3H), 1.94 - 1.98 (2H), 2.68 - 2.72 (2H), 3.94 - 4.00 (4H), 7.20 - 7.25 (2H), 7.40 - 7.45 (2H)

Similarly prepared, using the appropriate acid chloride or acid anhydride, were:



Preparation	R ³	R ⁴	R ⁵	From the compound of Preparation
79	H	-NHCOCF ₃	H	84
80	H	H	-NHCOCF ₃	85
81	H	-NHCOEt	H	84 and 158
82	-NHCOCH ₃	H	H	83 and 159

Preparation 79

2,2,2-Trifluoro-N-(3-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]phenyl)acetamide

¹H-NMR (CDCl₃): 1.37 - 1.39 (3H), 1.95 - 1.99 (2H), 2.69 - 2.73 (2H), 3.96 - 4.00 (4H), 7.26 - 7.29 (1H), 6.38 - 6.42 (2H), 8.60 - 8.62 (1H)

Preparation 80

2,2,2-Trifluoro-N-(4-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]phenyl)acetamide

¹H-NMR (CDCl₃): 1.37 - 1.39 (3H), 1.90 - 1.94 (2H), 2.68 - 2.73 (2H), 3.96 - 4.00 (4H), 7.19 - 7.22 (2H), 7.44 - 7.47 (2H)

Preparation 81

N-(3-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]phenyl)propanamide

¹H-NMR (CDCl₃): 1.08 - 1.12 (3H), 1.38 - 1.40 (3H), 1.95 - 1.99 (2H), 2.36 - 2.40 (2H), 2.65 - 2.70 (2H), 3.90 - 3.96 (4H), 6.91 - 6.94 (1H), 7.10 - 7.15 (1H), 7.22 - 7.28 (2H)

Preparation 82

N-(2-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]phenyl)acetamide

¹H-NMR (CDCl₃): 1.36 - 1.38 (3H), 1.94 - 1.98 (2H), 2.09 - 2.11 (3H), 2.60 - 2.64 (2H), 3.90 - 3.94 (2H), 4.00 - 4.03 (2H), 7.01 - 7.04 (1H), 7.10 - 7.13 (1H), 7.42 - 7.45 (1H), 7.61 - 7.64 (1H)

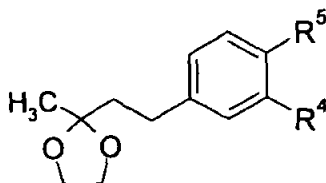
Preparation 83

2-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]aniline

A solution of the compound of Preparation 86 (550 mg, 2.3 mmol) in methanol (75 ml) was flowed through an H-Cube hydrogenator (1 ml/min, 1 atm, room temperature) using a palladium catalyst (10% on carbon). The solution was concentrated *in vacuo* to give the title compound (500 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.38 - 1.40 (3H), 1.92 - 1.97 (2H), 2.58 - 2.62 (2H), 4.00 - 4.04 (4H), 6.67 - 6.73 (2H), 7.01 - 7.04 (2H)

Similarly prepared were:



Preparation	R ⁴	R ⁵	From the compound of Preparation
84	NH ₂	H	87
85	H	NH ₂	88

Preparation 84

3-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]aniline

¹H-NMR (CDCl₃): 1.37 - 1.39 (3H), 1.90 - 1.94 (2H), 2.60 - 2.64 (2H), 3.96 - 4.00 (4H), 6.49 - 6.52 (2H), 6.60 - 6.62 (1H), 7.03 - 7.05 (1H)

Preparation 85

4-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]aniline

¹H-NMR (CDCl₃): 1.37 - 1.39 (3H), 1.88 - 1.92 (2H), 2.59 - 2.63 (2H), 3.97 - 4.00 (4H), 6.60 - 6.63 (2H), 6.98 - 7.00 (2H)

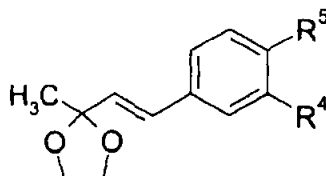
Preparation 86

2-Methyl-2-[2-(2-nitrophenyl)vinyl]-1,3-dioxolane

A mixture of the compound of Preparation 38 (2.5 g, 13.1 mmol), ethylene glycol (1.6 g, 26.2 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid monohydrate (25 mg, 0.1 mmol) in toluene (50 ml) was heated under reflux in a Dean Stark apparatus for 5 h. After cooling, the mixture was washed with saturated aqueous sodium carbonate solution (2 x 20 ml) and water, dried (K₂CO₃) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (2.2 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.58 - 2.61 (3H), 4.00 - 4.05 (4H), 6.05 - 6.09 (1H), 7.14 - 7.18 (1H), 7.55 - 7.57 (1H), 7.64 - 7.68 (2H), 7.95 - 7.97 (1H)

Similarly prepared were:



Preparation	R ⁴	R ⁵	From the compound of Preparation
87	NO ₂	H	37
88	H	NO ₂	35

Preparation 87**2-Methyl-2-[2-(3-nitrophenyl)vinyl]-1,3-dioxolane**

¹H-NMR (CDCl₃): 1.58 - 1.60 (3H), 3.92 - 3.97 (2H), 4.00 - 4.04 (2H), 6.26 - 6.30 (1H), 6.76 - 6.80 (1H), 7.48 - 7.51 (1H), 7.65 - 7.68 (1H), 8.08 - 8.11 (1H), 8.22 - 8.24 (1H)

Preparation 88**2-Methyl-2-[2-(4-nitrophenyl)vinyl]-1,3-dioxolane**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.59 - 2.61 (3H), 3.95 - 3.99 (2H), 4.00 - 4.05 (2H), 6.30 - 6.34 (1H), 6.76 - 6.80 (1H), 7.52 - 7.55 (2H), 8.17 - 8.20 (2H)

Preparation 89**4-(3-Oxobutyl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide**

To a solution of the compound of Preparation 152 (0.6 ml, 7.0 mmol) in dichloromethane (15 ml) was added the compound of Preparation 91 (367 mg, 1.7 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 min and then extracted with water (2 x 2 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (670 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 4.05 - 4.11 (1H), 7.25 - 7.30 (2H), 7.69 - 7.75 (2H)

Similarly prepared was:

Preparation 90

N-Methyl-3-(3-oxobutyl)benzamide from the compound of Preparation 92 and Preparation 175.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.10 - 2.12 (3H), 2.75 - 2.79 (2H), 2.85 - 2.89 (2H), 2.96 - 2.98 (3H), 7.26 - 7.29 (2H), 7.54 - 7.57 (1H), 7.60 - 7.62 (1H)

Preparation 91**4-(3-Oxobutyl)benzoyl chloride**

To a solution of the compound of Preparation 50 (1.2 g, 6.2 mmol) in dichloromethane (15 ml) was added *N,N*-dimethylformamide (30 μ l). The mixture was cooled to 0°C and the compound of Preparation 147 (0.9 ml) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to give the title compound (1.3 g), which was used directly.

Similarly prepared was:

Preparation 92

3-(3-Oxobutyl)benzoyl chloride from the compound of Preparation 51 and the compound of Preparation 147

Preparation 93**N-[2-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]phenyl]ethanesulfonamide**

To a solution of the compound of Preparation 83 (350 mg, 1.7 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added pyridine (0.4 ml, 5.1 mmol) and the mixture was cooled in an ice bath. To the mixture was added dropwise the compound of Preparation 155 (0.2 ml, 1.9 mmol) in dichloromethane (5 ml). After stirring for 10 min, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 2 h. Excess sodium hydrogen carbonate was added and the mixture was stirred for 18 h, before addition of water (5 ml) and dichloromethane (10 ml). The two layers were separated and the organic phase was concentrated *in vacuo* to give the title compound (400 mg), which was used directly.

Similarly prepared was:

Preparation 94

N-[3-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]phenyl]methanesulfonamide from the compound of Preparation 84 and the compound of Preparation 174

Preparation 95**N-Cyclopropyl-4-(3-oxobutyl)benzamide**

To a solution of the compound of Preparation 50 (200 mg, 1.0 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added thionyl chloride (151 μ l, 2.1 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. To the mixture was added the compound of Preparation 160 (511 μ l, 7.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined extracts were washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and water, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (65 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.59 - 0.64 (2H), 0.82 - 0.87 (2H), 2.15 - 2.17 (3H), 2.70 - 2.74 (2H), 2.88 - 2.95 (3H), 7.20 - 7.23 (2H), 7.61 - 7.63 (2H)

Preparation 96**3-(3-Oxobutyl)benzamide**

A solution of the compound of Preparation 92 (307 mg, 1.5 mmol) in ammonia (0.5M in dioxane, 17.5 ml) was stirred for 15 min. The mixture was extracted with water (2 x 2 ml) and the organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (130 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.14 - 2.16 (3H), 2.78 - 2.82 (2H), 2.95 - 2.99 (2H), 7.38 - 7.40 (1H), 7.41 - 7.43 (1H), 7.90 - 7.92 (2H)

Similarly prepared was:

Preparation 97

4-(3-Oxobutyl)benzamide from the compound of Preparation 91.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 - 2.18 (3H), 2.78 - 2.81 (2H), 2.97 - 3.00 (2H), 7.30 - 7.32 (2H), 8.00 - 8.02 (2H)

Preparation 98

4-(2-Chloro-3-hydroxy-phenyl)-but-3-en-2-one

A mixture of the compound of Preparation 149 (157 mg, 1.0 mmol) and the compound of Preparation 150 (637 mg, 2.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was heated under reflux for 12 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica), eluting with ethyl acetate : hexane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (100 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.40 - 2.42 (3H), 6.61 - 6.64 (1H), 7.08 - 7.10 (1H), 7.40 - 7.45 (2H), 7.80 - 7.82 (1H)

Similarly prepared was:

Preparation 99

4-(2,6-Dichloro-3-hydroxy-phenyl)-but-3-en-2-one from Preparation 169

Experimental MH⁺ 233.2; expected 233.0

Preparation 100

4-(2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one

To a solution of the compound of Preparation 109 (150.0 g, 1.2 mol) in acetone (700 ml), at 0°C and under nitrogen, was added carefully aqueous sodium hydroxide solution (1N, 1350 ml), ensuring the temperature of the mixture remained below 10°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. To the mixture was added hydrochloric acid (3N, 600 ml) and the resulting solid was collected by filtration under nitrogen. The solid was washed with water (3 x 300 ml and 1 x 500 ml), followed by cyclohexane (250 ml) and dried *in vacuo*. The residue was slurried in cyclohexane (750 ml) for 2 days, filtered, washed with cyclohexane (2 x 150 ml) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (155.0 g).

¹H-NMR (CD₃OD): 2.37 - 2.39 (3H), 6.81 - 6.83 (1H), 6.83 - 6.86 (2H), 7.20 - 7.23 (1H), 7.51 - 7.53 (1H), 7.93 - 7.96 (1H)

Preparation 101

N-[4-(3-Oxobutyl)phenyl]benzenesulfonamide

To a mixture of the compound of Preparation 103 (163 mg, 1.0 mmol) and triethylamine (35 µl, 2.5 mmol) in tetrahydrofuran and dichloromethane (8.5 ml) was added the compound of Preparation 161 (194 mg, 1.1 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 12 h and then concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with ethyl acetate and the combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica), eluting with ethyl

acetate : hexane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (250 mg).

Experimental MH⁺ 304.2; expected 304.1

Preparation 102

1,1,1-Trifluoro-N-[4-(3-oxobutyl)phenyl]methanesulfonamide

To a mixture of the compound of Preparation 103 (163 mg, 1.0 mmol) and triethylamine (35 μ l, 2.5 mmol) in dichloromethane (8.5 ml) was added the compound of Preparation 162 (185 mg, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h and then concentrated *in vacuo*. To the residue was added methanol and aqueous sodium hydroxide solution and the mixture was stirred for a further 12 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica), eluting with ethyl acetate : hexane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (103 mg).

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 2.08 - 2.10 (3H), 2.72 - 2.75 (4H), 7.10 - 7.13 (2H), 6.40 - 6.42 (2H)

Preparation 103

4-(4-Amino-phenyl)-butan-2-one

A mixture of the compound of Preparation 100 (150 mg, 0.8 mmol) and palladium (10% on carbon, 15 mg) in ethanol (5 ml) was stirred under hydrogen (50 psi) at room temperature for 2 h. The reaction mixture was filtered through Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica), eluting with ethyl acetate : hexane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (114 mg).

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 2.05 - 2.07 (3H), 2.56 - 2.60 (2H), 2.60 - 2.64 (2H), 6.42 - 6.44 (2H), 6.80 - 6.82 (2H)

Preparation 104

4-Isopropoxy-phenylbutanone

To a solution of the compound of Preparation 106 (1.00 g, 6.1 mmol) in acetone (30 ml) was added potassium carbonate (1.70 g, 12.2 mmol), the compound of Preparation 143 (1.15 ml, 12.2 mmol) and potassium iodide (2.02 g, 12.2 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 18 h and then quenched by addition of water. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml) and the combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (1.25 g), which was used directly.

Preparation 105

Phenyl 3-methylbut-2-enoate

To a solution of the compound of Preparation 176 (6.7 g, 71 mmol) and the compound of Preparation 144 (8.5 g, 71 mmol) in diethyl ether (150 ml), at 0°C, was added dropwise triethylamine (10.0 ml, 71 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min and then filtered through Celite®, washing through

with diethyl ether. The filtrate was washed with water and brine, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (13.5 g).

Experimental MH^+ 177.3; expected 177.1

The following compounds may be obtained commercially

Preparation		Source Number
106	4-(4-Hydroxyphenyl)butan-2-one	1
107	(Bromomethyl)cyclopropane	1
108	3-Chloro-2-hydroxybenzaldehyde	2
109	Salicylaldehyde	1
110	5-Fluoro-2-hydroxybenzaldehyde	1
111	2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde	3
112	4-Phenylbutan-2-one	1
113	3,5-Difluoro-2-hydroxybenzaldehyde	1
114	4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)butan-2-one	1
115	2-Methylbenzaldehyde	1
116	4-Methyl-4-phenylpentan-2-one	1
117	2,6-Dimethylphenol	1
118	But-3-en-2-one	1
119	2-Hydroxy-3-methylbenzaldehyde	1
120	4-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]but-3-en-2-one	2
121	2-Methoxybenzaldehyde	1
122	2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyde	1
123	3-Bromo-4-hydroxybenzonitrile	1
124	4-Fluorobenzaldehyde	2
125	4-Fluoro-2-hydroxybenzaldehyde	4
126	3,5-Dichloro-2-hydroxybenzaldehyde	1
127	4-Chloro-2-hydroxybenzaldehyde	2
128	3-Chloro-5-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde	4
129	3-Fluoro-2-hydroxybenzaldehyde	2
130	4-(2,4-Dichlorophenyl)but-3-en-2-one	1
131	4-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]but-3-en-2-one	2
132	2-Bromo-4,5-difluorophenol	1
133	2-Bromo-4-trifluoromethyl-phenol	1
134	4-(2-Chloro-6-fluorophenyl)but-3-en-2-one	5
135	2-Iodoaniline	2
136	4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-one	1

108

100

137	4-(2-Hydroxyphenyl)but-3-en-2-one	1
138	2-Fluorobenzaldehyde	2
139	But-3-en-2-ol	1
140	Benzene-1,2-diamine	1
141	Ethyl acetoacetate	1
142	Di-tert-butyl dicarbonate	2
143	2-Bromopropane	1
144	3-Methylbut-2-enoyl chloride	1
145	4-Nitro-benzaldehyde	1
146	3-Nitro-benzaldehyde	1
147	Oxalyl chloride	1
148	N-Bromosuccinimide	1
149	2-Chloro-3-hydroxy-benzaldehyde	1
150	Acetyl methylene triphenyl phosphorane	1
151	2-Nitro-benzaldehyde	1
152	2,2,2-Trifluoroethanamine	6
153	4-Formyl-benzoic acid	1
154	3-Formyl-benzoic acid	1
155	Ethanesulfonyl chloride	3
156	2-Fluoro-phenol	1
157	4-Hydroxy-3-trifluoromethyl-benzaldehyde	4
158	Propionyl chloride	1
159	Acetyl chloride	1
160	Cyclopropylamine	1
161	Benzene sulfonyl chloride	1
162	Trifluoromethanesulfonyl chloride	1
163	2,3-Difluoro-phenol	1
164	3-Fluoro-phenol	1
165	3-Iodo-phenol	1
166	Ethyl-4-bromobutyrate	1
167	2-Iodopropane	1

- Source 1 Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, USA
- Source 2 Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, UK
- Source 3 Pfaltz & Bauer, Inc., 172 E. Aurora Street, Waterbury, CT, 06708, USA
- Source 4 Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, UK
- Source 5 Lancaster Synthesis Ltd., Newgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3BN, UK
- Source 6 ASDI Inc, 601 Interchange Blvd., Newark, DE, 19711, USA

109

Preparation 168**4-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one**

This compound was prepared according to the method described in WO-9946266 A1 Example 4.

Preparation 169**2,6-Dichloro-3-hydroxybenzaldehyde**

This compound was prepared according to the method described in Synthesis (2004), (12), 2062-2065.

Preparation 170**4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)butan-2-one**

This compound was prepared according to the method described in WO-0279143 A1 Preparation 140.

Preparation 171**4-(3-Hydroxyphenyl)but-3-en-2-one**

This compound was prepared according to the method described in WO-0208188 A1 Example 1 Step 1.

Preparation 172**3-(Hydroxymethyl)benzaldehyde**

This compound was prepared according to the method described in Can. J. Chem, 1973, 51, 3756-3764.

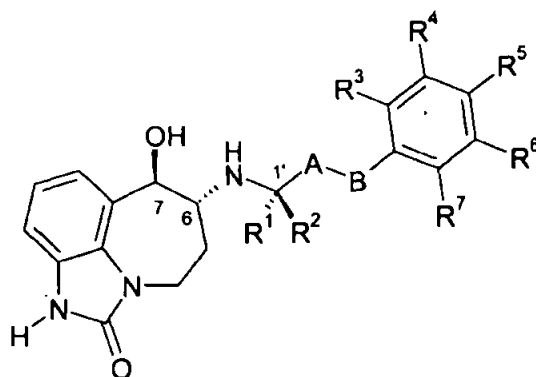
The following compounds may be obtained commercially

Preparation		Source Number
173	Trifluoroacetic anhydride	1
174	Methanesulfonyl chloride	1
175	Methylamine	1
176	Phenol	1

Source 1 Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, USA

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein:

A is $-\text{CH}_2-$; and

B is $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, or $-\text{OCH}_2-$; or

$-\text{A-B}-$ is $-\text{CH}=\text{CH}-$;

one of R^1 and R^2 is CH_3 and the other is H;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are each independently selected from H, R^8 and R^9 ; or R^4 and R^5 together are $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ or $-\text{OCH}_2\text{O}-$, and R^3 , R^6 and R^7 are each independently selected from H, R^8 and R^9 ;

R^8 is halo, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{OCH}_2(\text{C}_3\text{-C}_5 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl})$, $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ cycloalkyl})$ or NH_2 ; and

R^9 is $-\text{OH}$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ haloalkyl})$ or $-\text{NHSO}_2(\text{phenyl})$.

2. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein:

$-\text{A}-$ is $-\text{CH}_2-$ and $-\text{B}-$ is $-\text{CH}_2-$, or $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; or

$-\text{A-B}-$ is $-\text{CH}=\text{CH}-$.

3. A compound according to claim 2, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein -A- is -CH₂- and -B- is -CH₂-.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein R¹ is H and R² is CH₃.
5. A compound according to claim 4, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein the absolute stereochemistry at C-1', C-6 and C-7 is R, R, R.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are each independently selected from H, R⁸ and R⁹, provided that at least two of R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are H; or
R⁴ and R⁵ together are -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O- or -O-CH₂-O-, and R³, R⁶ and R⁷ are H;
R⁸ is halo, -CN, C₁-C₄ alkyl, -CF₃, -CH₂OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), or -O-CH₂-(C₃-C₅)cycloalkyl; and
R⁹ is -OH or -NHSO₂(C₁-C₃ alkyl).
7. A compound according to claim 6, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein one of R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ is R⁸ or R⁹, another two of R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are H or R⁸, and the other two of R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are H.
8. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein R³ is R⁸.
9. A compound according to claim 8, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, wherein R⁹ is -OH.
10. A compound according to claim 1 selected from:
(6R*,7R*)-7-hydroxy-6-((1R*)-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one
(6R*,7R*)-7-hydroxy-6-((1S*)-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one
(6R,7R)-7-hydroxy-6-((1RS)-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one
(6R,7R)-7-hydroxy-6-((1S)-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one

112

104

(6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-((1*R*)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hydroxy-6-(((1*R*^{*})-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hydroxy-6-(((1*S*^{*})-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-(((1*RS*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-((1*R*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-((1*S*)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-6-(((1*R*^{*})-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-6-(((1*S*^{*})-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-6-(((1*RS*)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-6-(((1*R*)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-6-(((1*S*)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-6-(((1*R*^{*})-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-6-(((1*S*^{*})-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-6-(((1*RS*)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 (6*R*,7*R*)-6-(((1*R*)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one, and
 (6*R*,7*R*)-6-(((1*S*)-3-(4,5-difluoro-2-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino)-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one,
 or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug.

11. A feed additive for a livestock animal comprising a compound according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug.
12. A method of improving meat yield or meat quality in a livestock animal, comprising administering to

113

105

said livestock animal an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug.

13. The method of claim 12 wherein the compound according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, is administered in the animal feed.
14. The method of claim 12 wherein the compound according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, is administered in combination with one or more other agents selected from steroids, bovine or porcine somatotropin, antibiotics, polyether ionophores, anticoccidials, other anabolic agents, antiparasitic agents, sodium bicarbonate, acarbose or other amylase or glycosidase inhibitors, enzymes, amino-acids, minerals and other supplements.
15. The method of claim 12 wherein the livestock animal is bovine or porcine.
16. The method of claim 12 wherein the livestock animal is an avian.
17. A compound according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, for use as a medicament.
18. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt of said compound or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier.

COMPUESTOS HETEROCICLICOS UTILES COMO AGENTES**ANABOLICOS PARA GANADO**

La presente invención se refiere a una serie de 6-amino-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]-benzacepin-2(1H)-onas. Más

5 particularmente, se refiere a una serie de 6-(aril-1-metilalquil)amino-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]-benzacepin-2(1H)-onas. Los compuestos actúan como agonistas del adrenoceptor beta-2 y son útiles como agentes anabólicos para animales de ganado.

ANTECEDENTES

10 El objetivo principal de la producción de ganado sigue siendo la eficacia mediante la optimización de la conversión de pienso en carne magra. El pienso constituye una alta proporción de la inversión económica total en las etapas finales de la producción de ganado, y por tanto hay una demanda continua de agentes que potencien la relación de conversión de pienso (RCP). El modo
15 más eficaz de mejorar la RCP es mediante manipulación metabólica para potenciar el potencial de los animales de depositar proteína muscular, lo que proporciona también beneficios obvios en el grado de rendimiento y en la composición de la pieza en canal.

Un enfoque para conseguir carne de mayor calidad y mejorar el
20 rendimiento cárnico es administrar agentes que sean agonistas en el adrenoceptor beta-2. Los ejemplos de agentes registrados para dicho uso en animales de ganado son Zilmax™ (zilpaterol) y Optaflexx™ (ractopamina). El zilpaterol es (±)-trans-6-(isopropilamino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1H)-ona. El zilpaterol y análogos
25 similares se dieron a conocer por primera vez en el documento FR 2534257 y

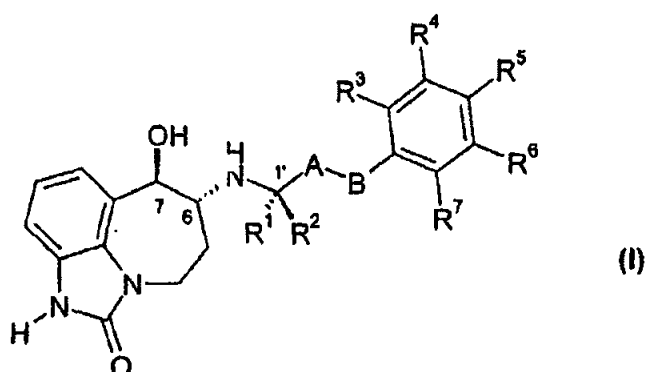
se discutió posteriormente su uso como aditivos de pienso animal en los documentos FR 2608046 y EP 272976. La ractopamina es ($\pm$)-4-(3-([2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etil]amino)butil)fenol, y se dio a conocer por primera vez por van Dijk y Moed (Recl. Trav. Chim. Pays Bas, 1973, 92, 1281-1279). Se describió su uso como aditivo de pienso en el documento GB 2133986. Tanto zilpaterol como ractopamina se administran durante las etapas tardías de la vida de un animal de producción y causan la activación de un mecanismo en cascada biológico que parte de la interacción en el adrenoceptor beta-2, que promueve y potencia el crecimiento de músculo magro. Se han dado a conocer recientemente una serie de ariloxipropanolaminas para mejorar la producción de ganado en el documento US-6841563.

Existe una necesidad continua de agonistas de adrenoceptor beta-2 alternativos para uso como agentes para mejorar la producción de carne en animales de ganado, y particularmente de agonistas con propiedades mejoradas. Por razones económicas, el agente debería proporcionar preferiblemente la mejora deseada en la producción de carne a una dosis baja. También debe no producir ningún efecto indeseado en el animal diana. Finalmente, la carne producida por el animal debe ser segura para consumo humano, lo que implica que deben minimizarse los niveles residuales del agente en la carne. El agente ideal tendrá por lo tanto una alta afinidad por, y será un agonista totalmente eficaz en, adrenoceptor beta-2 de la especie animal diana. Tendrá un alto grado de selectividad por este receptor, y se eliminará rápidamente del animal para minimizar la presencia de residuos en la carne sin requerir un periodo de retirada prolongado. Un periodo de retirada de cero días proporciona el beneficio económico máximo al granjero. Por tanto, es

un objetivo de esta invención proporcionar compuestos que tengan una alta afinidad, selectividad, eficacia agonista y/o potencia en el adrenoceptor beta-2 de animales de ganado relevantes, y/o que se eliminen metabólicamente con rapidez del animal.

5 RESUMEN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10 A es $-\text{CH}_2-$; y

B es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, u $-\text{OCH}_2-$; o

$-\text{A-B}-$ es $-\text{CH}=\text{CH}-$;

uno de R¹ y R² es CH₃ y el otro es H;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H,

15 R⁸ y R⁹; o

R⁴ y R⁵ son conjuntamente $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ u $-\text{OCH}_2\text{O}-$, y

R³, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, R⁸ y R⁹;

R⁸ es halo, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C}_1\text{C}_4$, haloalquilo C_1C_4 , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O-alquilo C}_1\text{C}_4$, $-\text{OCH}_2\text{-cicloalquilo C}_3\text{C}_5$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{-alquilo C}_1\text{C}_4$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH-}$

20 $\text{alquilo C}_1\text{C}_4$, $-\text{CONH-haloalquilo C}_1\text{C}_4$, $-\text{CONH-cicloalquilo C}_3\text{C}_6$ o NH_2 ; y

R^9 es -OH, -NHSO₂-alquilo C₁-C₃, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -NHCO-haloalquilo C₁-C₄, -NHSO₂-haloalquilo C₁-C₃ o -NHSO₂-fenilo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un aditivo de pienso para un animal de ganado que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona un procedimiento de mejora del rendimiento cárnico o calidad cárnica en un animal de ganado que comprende administrar a dicho animal de ganado una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como medicamento.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Con los fines del presente documento, se aplican las siguientes definiciones.

"Alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado C_nH_{2n+1} que puede ser lineal o ramificado. Alquilo C₁-C₄ incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (1-metiletilo), n-butilo, sec-butilo (1-metilpropilo), isobutilo (2-metilpropilo) y *terc*-butilo (1,1-dimetiletilo).

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico monovalente saturado o policíclico con puente o condensado monovalente saturado.

Cicloalquilo C₃-C₅ incluye ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

"Halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Haloalquilo significa un grupo alquilo como se define anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo. Cuando el grupo contiene más de un átomo de halógeno, entonces estos átomos pueden ser iguales o diferentes. Haloalquilo incluye perhaloalquilo, concretamente, un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo C₁-C₄ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-yodopropilo y 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo.

Los compuestos de fórmula (I) tienen tres átomos de carbono asimétricos (centros quirales) marcados 1', 6 y 7 en la fórmula estructural. Ciertas realizaciones de los sustituyentes R³ a R⁷ pueden incluir centros quirales adicionales. A menos que se indique otra cosa, la fórmula (I) describe la estereoquímica relativa en los tres centros C-1', C-6 y C-7. No se pretende que deba tomarse que la representación de la fórmula (I) implica la estereoquímica absoluta en estos centros. En consecuencia, la presente invención incluye enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Cuando hay un centro quiral adicional en un sustituyente, entonces la invención incluye mezclas diastereoisoméricas así como estereoisómeros individuales.

Los compuestos de fórmula (I) en la que -A-B- es -CH=CH- pueden existir como isómeros geométricos. A menos que se indique otra cosa, no está implicada una geometría particular mediante esta notación. En consecuencia,

la presente invención abarca aquellos compuestos en la configuración *cis* (Z) o *trans* (E), así como mezclas de estos isómeros geométricos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La presente invención abarca todos dichos tautómeros, así como
5 mezclas de los mismos.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa
10 atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , de carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro tales como ^{36}Cl , de flúor tales como ^{18}F , de yodo tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , de
15 oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo tales como ^{32}P y de azufre tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de medicamento y/o sustrato. Los isótopos radiactivos
20 tritio, concretamente ^3H , y carbono-14, concretamente ^{14}C , son particularmente útiles para este fin a la vista de su facilidad de incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes
25 de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida in vivo

170

aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptor por sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar sales de adición con ácidos. Ciertos compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional ácido son capaces de formar sales con bases adecuadas. Dichas sales están incluidas dentro del alcance de la presente invención en la medida en que sean aceptables para uso veterinario o farmacéutico.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrogenofosfato/ dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato,

tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o la base deseado,
- (ii) eliminando un grupo protector lábil frente a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o base deseado, o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en disolución. La sal resultante puede hacerse precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en un continuo

de estados sólidos en el intervalo de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" designa un estado en el que el material carece de orden a gran escala a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos

5 materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentar, tiene lugar un cambio de las propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" designa una fase

10 sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, exhibirán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de

15 fusión").

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir también en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente

20 aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es aquel que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con ión metálico, véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" de K.R.

25 Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado

son aquellos en que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de retícula donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con ión metálico, las

5 moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente

10 dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , acetona- d_6 , DMSO- d_6 .

15 Se incluyen también dentro del alcance de la invención complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el medicamento y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión medicamento-huésped) y cocristales. Los últimos se definen

20 típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí mediante interacciones no covalentes, pero podría ser también un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización en disolventes o mediante molienda física de los componentes

25 conjuntamente, véase Chem. Commun. 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M.J.

124

Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponente, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir también en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (en estado fundido o en disolución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el que es el resultado de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase "Crystals and the Polarizing Microscope" de N.H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

De aquí en adelante, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos, y a solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de sales de los mismos.

La presente invención incluye también los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Por tanto, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I), que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo,

mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se designan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorestos" como se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los ejemplos de profármacos según la invención incluyen:

- (i) derivados de la función hidroxilo C-7 tales como ésteres y aciloximetiléteres, en los que el hidrógeno del grupo hidroxilo está reemplazado por un grupo acilo tal como alquil C₁-C₆-CO- o aril opcionalmente sustituido-CO-, o por un grupo aciloximetilo tal como alquil C₁-C₆-CO₂CH₂-; y
- (ii) derivados de la función amina secundaria C-6 tales como amidas y carbamatos, en los que el hidrógeno del grupo amina está reemplazado por un grupo acilo tal como alquil C₁-C₆-CO- o por un grupo alquilocarbonilo tal como alquil C₁-C₆-OCO-.

Ciertas de las opciones para R³ a R⁷ pueden ser también susceptibles a la formación de profármacos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica,

veterinaria o agrícolamente aceptable, o un solvato farmacéutica, veterinaria o agrícolamente aceptable del mismo (incluyendo hidratos) de cualquier entidad, como se ilustra a continuación.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que los grupos
5 funcionales sensibles pueden necesitar protegerse y desprotegerse durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede conseguirse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999) y referencias en el mismo.

10 Los siguientes procesos son ilustrativos de los procedimientos sintéticos generales que pueden adoptarse para obtener los compuestos de la invención.

Cuando uno o más de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 contienen grupos funcionales reactivos, entonces puede proporcionarse una protección adicional, según procedimientos estándar, durante la síntesis de compuestos de fórmula (I). En
15 los procesos descritos a continuación, para todos los precursores sintéticos utilizados en la síntesis de compuestos de fórmula (I), las definiciones de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , en las que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen para la fórmula (I), se pretende que incluyan opcionalmente las variantes adecuadamente protegidas P^3 , P^4 , P^5 , P^6 y P^7 . Dichos grupos protectores
20 adecuados para estas funcionalidades se describen en las referencias enumeradas a continuación, y se pretende específicamente que el uso de estos grupos protectores cuando sea necesario caiga dentro del alcance de los procesos descritos en la presente invención para producir compuestos de fórmula (I) y sus precursores. Cuando se utilizan grupos protectores
25 adecuados, entonces éstos necesitarán eliminarse para proporcionar

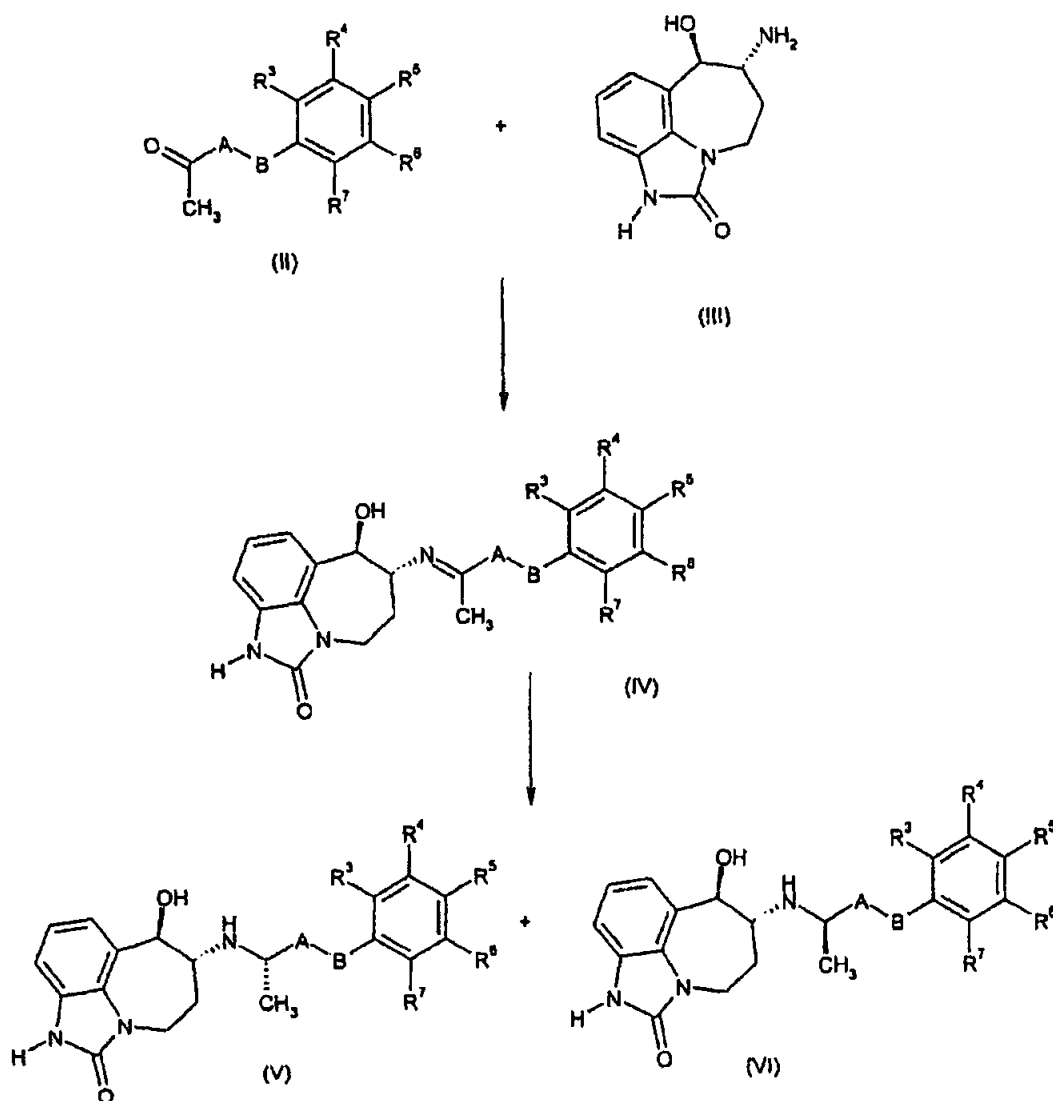
compuestos de fórmula (I). La desprotección puede efectuarse según procedimientos estándar incluyendo aquellos descritos en las referencias enumeradas a continuación.

1. Preparación de compuestos de fórmula (I)

5 1.1 Aminación reductora

Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse mediante la aminación reductora de las metilcetonas de fórmula (II), en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A y B son como se definen para la fórmula (I), utilizando el aminoalcohol de fórmula (III) como se ilustra en el esquema A:

Esquema A



en el que los enlaces de cuña y de puntos indican la estereoquímica relativa de los sustituyentes 6-amino y 7-hidroxi. El experto en la técnica apreciará que los enantiómeros individuales o el racemato de fórmula (III) pueden utilizarse para la reacción de aminación reductora.

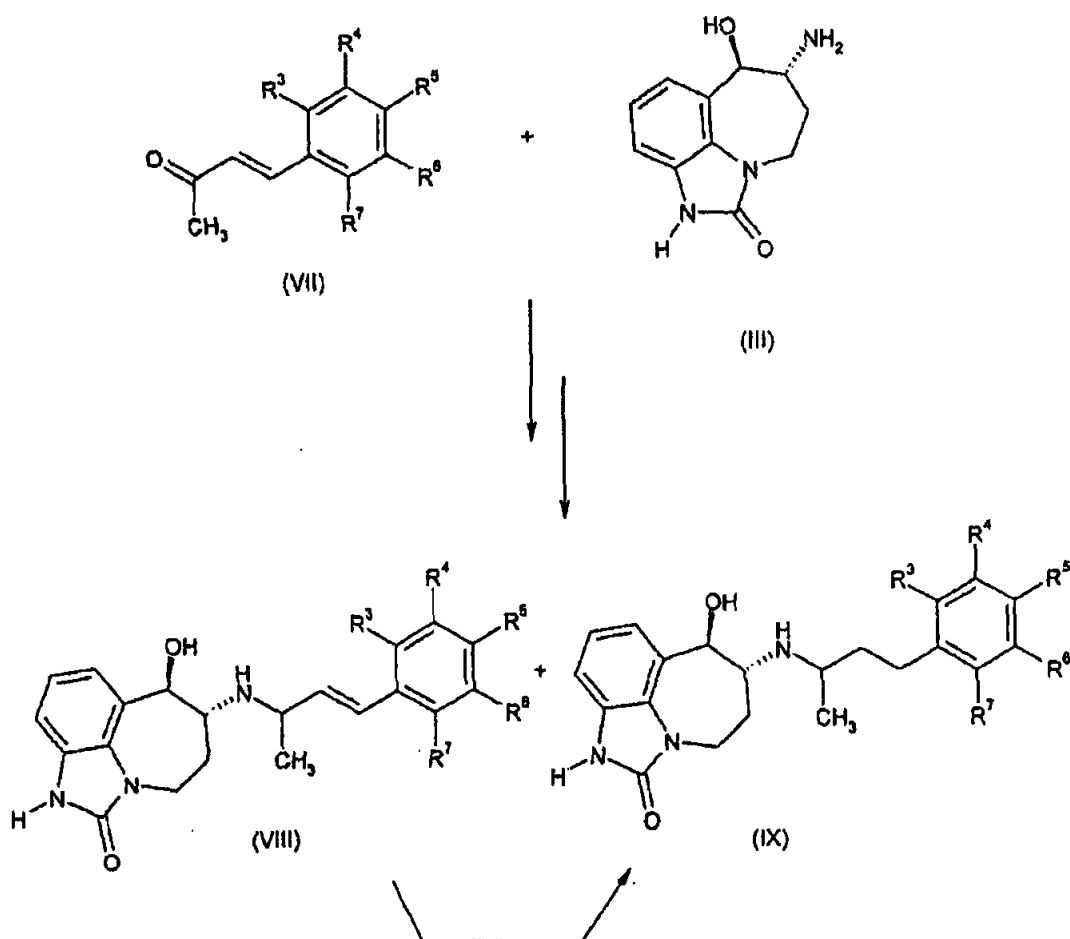
Puede utilizarse una variedad de condiciones de reacción. En general, la reacción del aminoalcohol (III) con las cetonas de fórmula (II) proporciona una

imina (IV), que puede reducirse *in situ* proporcionando compuestos de fórmula (I). La formación de imina se consigue mediante procedimientos estándar, por ejemplo, mediante reacción del aminoalcohol (III) con las cetonas (II) en un disolvente alcohólico, preferiblemente metanol, en presencia de una base tal como trietilamina o hidróxido de potasio. Las condiciones de reacción pueden variar de temperatura ambiente a 50°C durante periodos en el intervalo de 10 minutos a 60 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno y opcionalmente calentando en microondas. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse después mediante reducción de imina *in situ*, utilizando típicamente borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, a temperaturas en el intervalo de 0°C a 60°C durante 1-60 horas, típicamente durante toda la noche.

La reducción de imina procede con un intervalo de diastereoselectividades, aunque no se ha observado todavía una tendencia predictiva.

Los compuestos de fórmula (I) en la que A-B es CH=CH pueden prepararse utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente mediante la aminación reductora del aminoalcohol (III) con las enonas α,β -insaturadas de fórmula (VII), en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen para la fórmula (I), como se ilustra en el esquema B.

Esquema B



Utilizando borohidruro en exceso, el agente reductor reducirá también el doble enlace, utilizar así que el uso de enonas de fórmula (VII) puede proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que A-B es $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o A-B es CH=CH , concretamente, compuestos de fórmula (IX) o compuestos de fórmula (VIII).

Los compuestos de fórmula (I) en la que A-B es $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ pueden prepararse también a partir de compuestos de fórmula (I) en la que A-B es CH=CH utilizando agentes reductores estándar tales como hidrógeno en

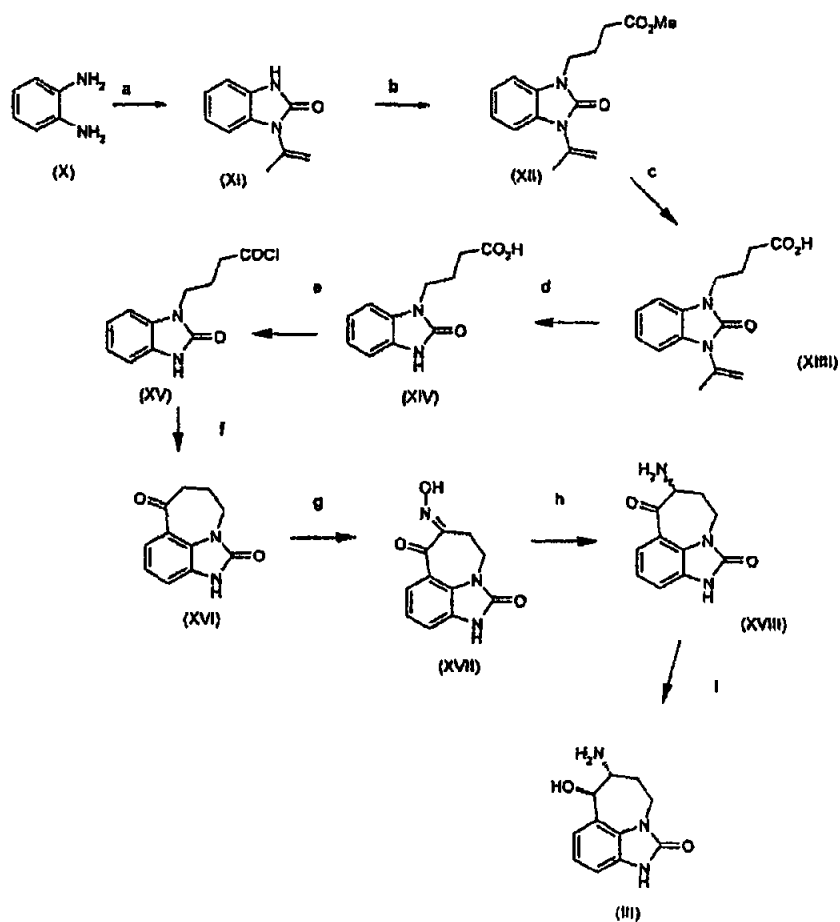
presencia de un catalizador metálico tal como catalizador de Wilkinson, paladio sobre carbono u óxido de platino en un disolvente prótico, por ejemplo, metanol, o aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis- Oxidising and Reducing Agents", editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser.

5 2. Preparación de intermedios tricíclicos

2.1 Aminoalcohol (III)

El aminoalcohol de fórmula (III) puede prepararse como se muestra en el esquema C.

Esquema C



32

a) Acetoacetato de etilo, xilenos, 150°C; b) éster metílico del ácido 4-bromobutírico, K₂CO₃, acetona, reflujo; c) 15% de NaOH, THF, reflujo; d) HCl conc., THF; e) SOCl₂, DCM; f) AlCl₃, DCM, reflujo; g) *tert*-BuONO, HCl, AcOH, 40°C; h) Pd/C, H₂, MeOH, HCl conc. 1,5 atm (152,0 Kpa); i) NaBH₄, MeOH, 5 0°C.

La preparación de los compuestos de fórmulas (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) se da a conocer en Tetrahedron Letters, 1995, 36, 9, 1387. La preparación de los compuestos de fórmula (XVII) y (III) se da a conocer en la patente de EE.UU. US-4585770.

10 Los enantiómeros del aminoalcohol (III) pueden separarse mediante HPLC quiral. La protección de N facilita la separación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden utilizarse una variedad de compuestos N-protectidos, por ejemplo, el carbamato de *tert*-butiloxi preparado haciendo reaccionar el aminoalcohol (III) con *tert*-BOC-anhídrido en un disolvente
15 adecuado tal como metanol, en presencia de una base tal como trietilamina. Después de la separación por HPLC quiral, puede eliminarse el grupo protector *tert*-BOC mediante hidrólisis ácida, por ejemplo, agitando en HCl 4 N/dioxano a temperatura ambiente durante varias horas, típicamente 1 hora.

El enantiómero deseado del aminoalcohol (III) puede prepararse también
20 mediante reducción enantioselectiva de la cetooxima (XVII). Los expertos en la técnica apreciarán que el grado de enantioselectividad dependerá del catalizador, ligando, disolvente y temperatura de reacción. Las condiciones particularmente útiles utilizan hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como el dímero rodio cloro(norbornadieno) complejoado con un
25 ligando tal como 1-[(*S*)-ferrocenil-2-(*R*)-etil-1-dimetilamino)fenil]-(*S*)-fosfino-1'-

diciclohexilfosfinoferroceno (Solvias AG) en un disolvente prótico, típicamente metanol acuoso, a temperaturas elevadas, normalmente de 80°C, durante 10-40 horas, típicamente 16 horas.

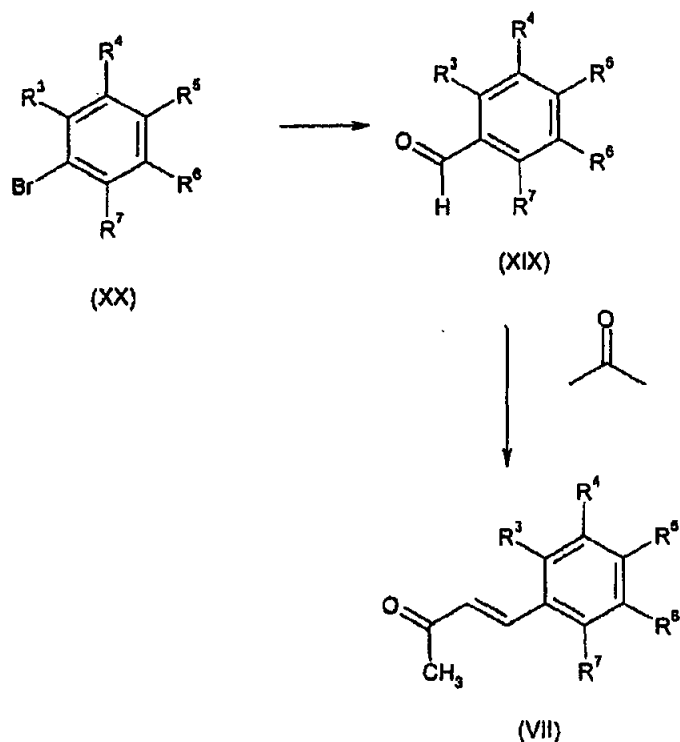
3. Preparación de cetonas (II)

- 5 Muchas de las metilcetonas de fórmula (II) utilizadas en el procedimiento de aminación reductora están comercialmente disponibles. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden prepararse otras mediante procedimientos experimentales como se describen en la bibliografía.

3.1 Compuestos en los que A-B es CH=CH

- 10 Las enonas de fórmula (VII) pueden prepararse según el procedimiento ilustrado en el esquema D a partir de benzaldehidos de fórmula (XVII), en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen para la fórmula (I), mediante una condensación catalizada por base con acetona, utilizando típicamente hidróxido de sodio como base, a 0°C.

Esquema D



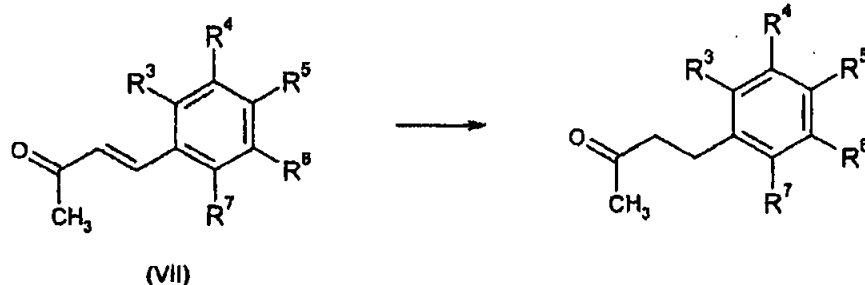
Los benzaldehídos sustituidos de fórmula (XIX) pueden obtenerse mediante litiación de los bromuros de arilo (XX) utilizando, por ejemplo, n-butil-litio en tetrahidrofurano, seguido de reacción del reactivo aril-litio con *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, las enonas de fórmula (VII) pueden prepararse mediante reacción de aldehídos de fórmula (XIX) con 1-trifenilfosforaniliden-2-propanona a reflujo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano durante 5-20 horas, normalmente 12 horas.

3.2 Compuestos en los que A-B es CH_2-CH_2

Las cetonas de fórmula (II) en la que A-B es CH_2-CH_2 pueden prepararse a partir de enonas de fórmula (VII) en la que A-B es $CH=CH$ utilizando agentes reductores estándar tales como hidrógeno en presencia de

un catalizador metálico tal como paladio sobre alúmina en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, o aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis- Oxidising and Reducing Agents", editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser, como se ilustra en el esquema E.

Esquema E

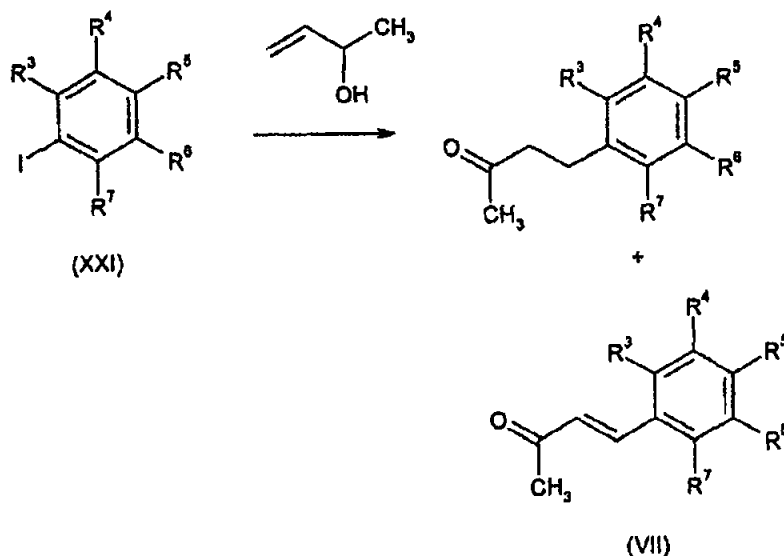


5

Las cetonas de fórmula (II) en la que A-B es CH₂-CH₂ pueden prepararse también mediante acoplamiento de Heck de los compuestos de yodo (XXI) con but-3-en-2-ol utilizando Pd(OAc)₂ como catalizador en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base tal como trietilamina, con sales inorgánicas añadidas opcionalmente tales como cloruro de litio, como se ilustra en el esquema F. La α,β -enona (VII) puede obtenerse como subproducto de esta reacción de acoplamiento de Heck.

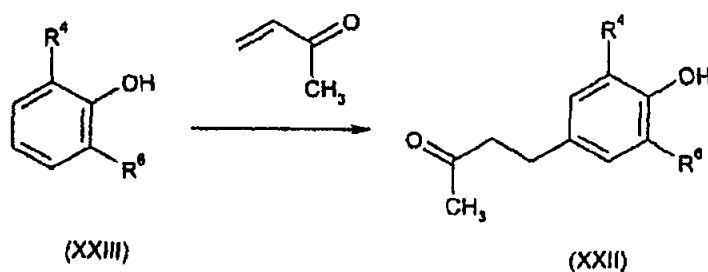
10

Esquema F



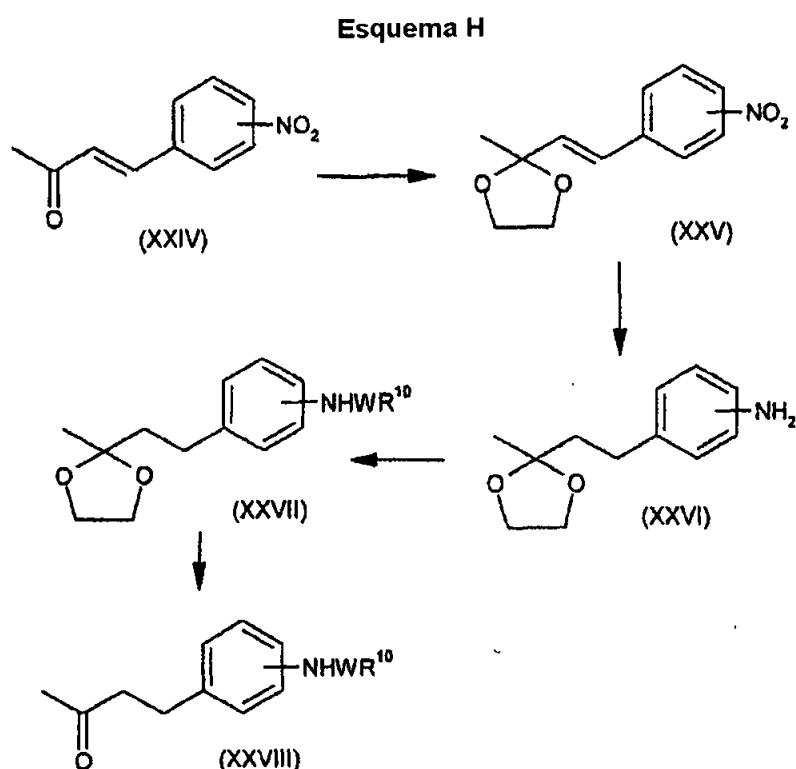
- Los compuestos en los que R^3 y R^7 son ambos H y R^5 es OH, concretamente cetonas de fórmula (XXII) en la que R^4 y R^6 son como se definen para la fórmula (I), pueden obtenerse mediante reacción de los fenoles de fórmula (XXIII) con metilvinilcetona en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de un catalizador ácido, típicamente ácido sulfúrico, como se ilustra en el esquema G. Preferiblemente, la adición de reactivo ocurre a 0°C , seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 2-24 horas, típicamente durante toda la noche.

Esquema G



Los compuestos de fórmula (XXVIII), en la que $W = -SO_2$ o $-CO$ y R^{10} es

como se define para la fórmula (I), pueden prepararse como se muestra en el esquema H.



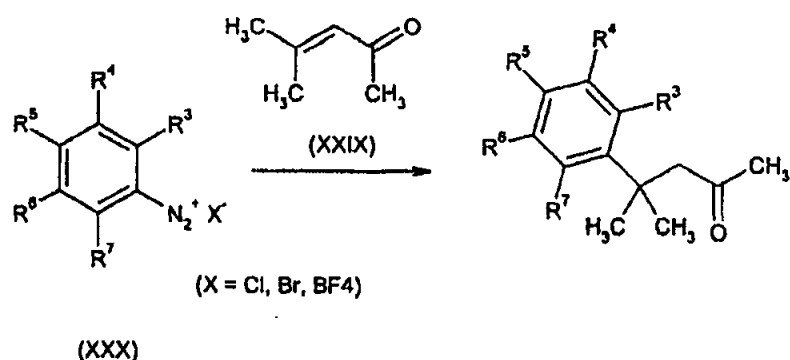
- Las enonas de fórmula (XXIV) pueden protegerse en forma de etilencetales de fórmula (XXV) mediante reacción con etilenglicol en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico mediante calentamiento a reflujo en un aparato de Dean-Stark durante varias horas, típicamente 5 horas. Las aminas de fórmula (XXVI) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXV) utilizando agentes reductores estándar tales como hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como paladio al 10% sobre carbono en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, utilizando un hidrogenador H-Cube de flujo continuo, o aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic

Synthesis- Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser. Las aminas de fórmula (XXVI) pueden acilarse y sulfonilarse utilizando condiciones estándar de la bibliografía bien conocidas por los expertos en la técnica. Los cetales de fórmula (XXVII) pueden desprotegerse
5 mediante hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo, agitando en HCl concentrado/metanol a temperatura ambiente durante varias horas, típicamente 2 horas.

3.3 Compuestos en los que A-B es $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$

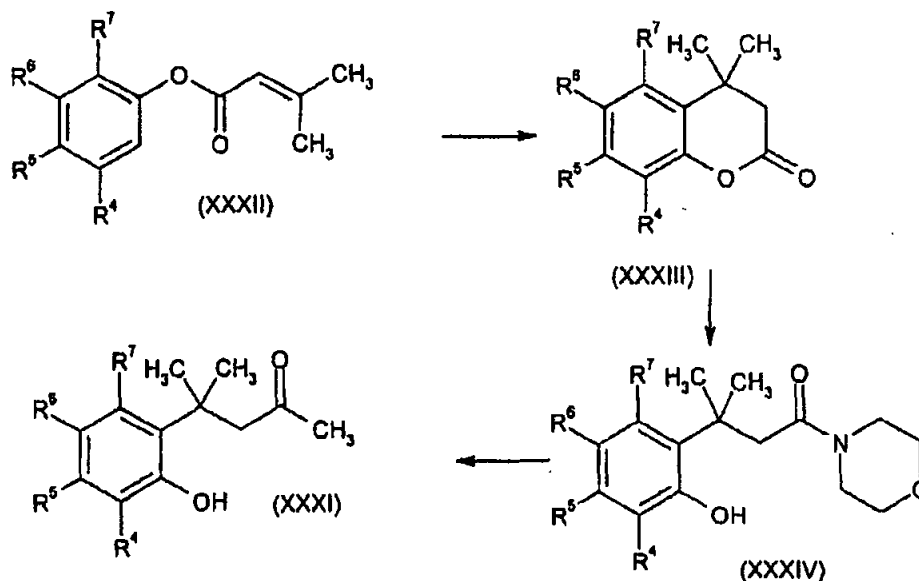
Las cetonas de fórmula (II) en la que A-B= $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, pueden prepararse mediante arilación reductora de 4-metilpent-3-en-2-ona (XXIX) con
10 sales de bencenodiazonio de fórmula (XXX) en un disolvente aprótico adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida en presencia de un catalizador ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio, como se ilustra en el esquema I.

Esquema I



15 Los compuestos en los que R³ es OH, concretamente las metilcetonas (XXXI), pueden prepararse mediante la secuencia de reacciones mostrada en el esquema J.

Esquema J



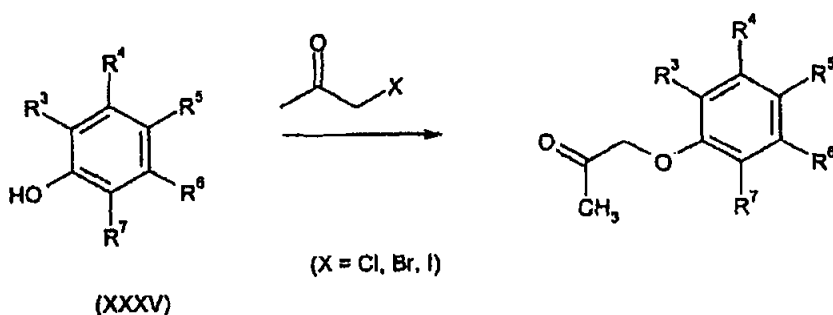
Las cromanonas de fórmula (XXXIII) pueden prepararse agitando una disolución de compuestos (XXXII) en un disolvente adecuado, típicamente dicloroetano, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio en atmósfera de nitrógeno durante 5-24 horas, típicamente durante toda la noche. Las morfolinamidas (XXXIV) se obtienen calentando (XXXIII) en morfolina a temperatura elevada, típicamente 85°C, durante varias horas, por ejemplo 2 horas. La reacción de las morfolinamidas (XXXIV) con metil-litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, típicamente -60°C, en atmósfera de nitrógeno proporciona las cetonas de fórmula (XXXI).

3.4 Compuestos en los que A-B es CH₂O

La alquilación de una monohaloacetona con fenoles de fórmula (XXXV), o el correspondiente anión fenolato, en un disolvente aprótico adecuado tal como acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, proporciona cetonas de fórmula (II) en la que A-B= -CH₂O-, como

se ilustra en el esquema K.

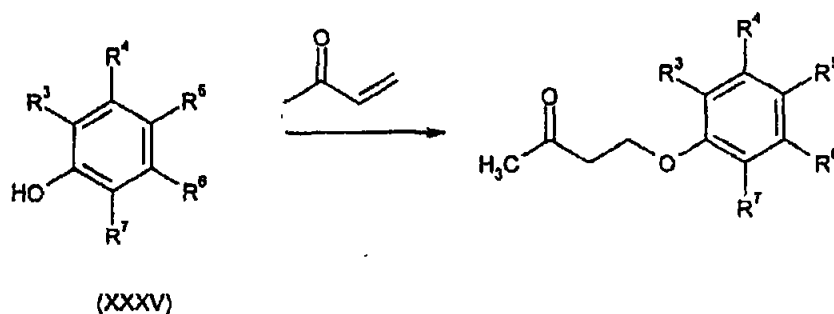
Esquema K



3.5. Compuestos en los que A-B es CH₂-CH₂-O

Las cetonas de fórmula (II) en la que A-B es -CH₂CH₂O- pueden prepararse mediante la reacción de fenoles de fórmula (XXXV) con metilvinilcetona utilizando procedimientos similares a los descritos en J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4, 985, como se ilustra en el esquema L.

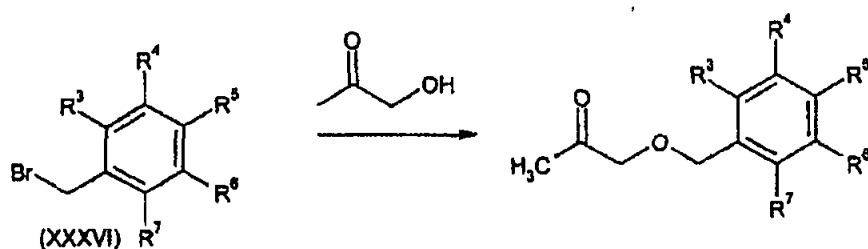
Esquema L



3.6. Compuestos en los que A-B es CH₂-O-CH₂

Las cetonas de fórmula (II) en la que A-B= -CH₂OCH₂- pueden prepararse mediante la alquilación de hidroxiacetona con el bromuro de bencilo apropiado (XXXVI) mediante procedimientos similares a los descritos en el documento US-5360819, ejemplo 36, como se ilustra en el esquema M.

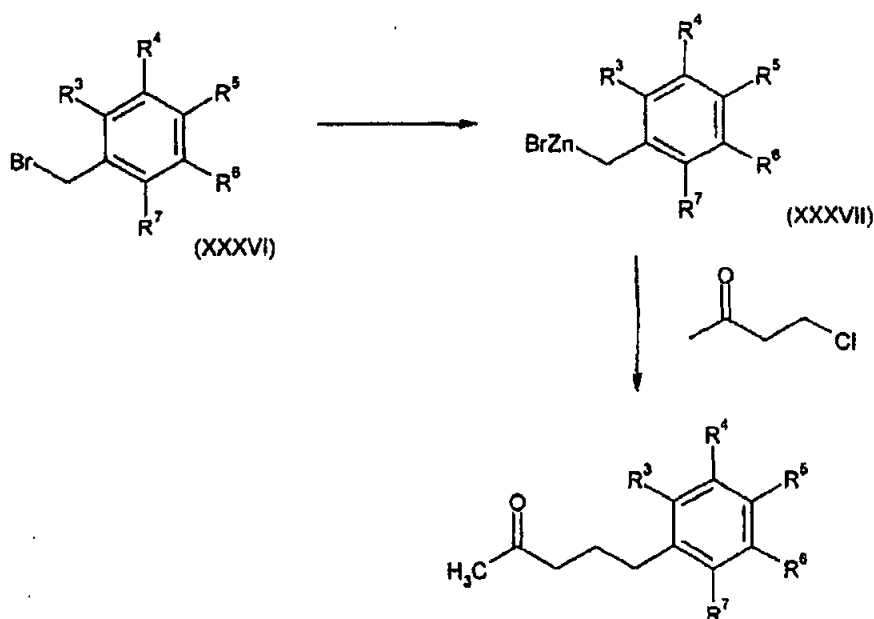
Esquema M



3.7. Compuestos en los que A-B es $-CH_2-CH_2-CH_2-$

Las cetonas de fórmula (II) en la que A-B= $-CH_2CH_2CH_2-$ pueden prepararse mediante un acoplamiento organometálico de, por ejemplo, un reactivo organocíncico de fórmula (XXXVII) con 4-cloro-2-butanona, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre y sales de litio, como se ilustra en el esquema N. Los expertos en la técnica reconocerán que pueden utilizarse otros reactivos organometálicos.

Esquema N

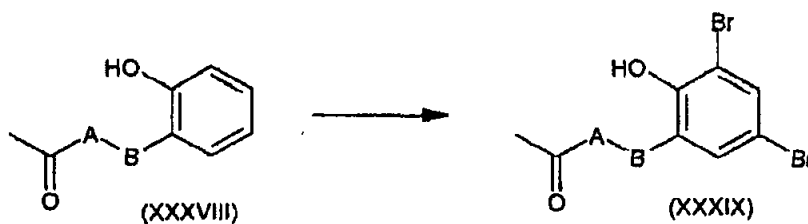


Los reactivos organocínicos de fórmula (XXXVII) pueden prepararse a partir de los correspondientes bromuros de bencilo utilizando procedimientos estándar de la bibliografía.

4. Transformaciones misceláneas

- 5 Se apreciará que ciertos sustituyentes en el anillo fenilo de los compuestos de fórmula (II) serán susceptibles de manipulación sintética adicional. Por ejemplo, los procedimientos ilustrados en los esquemas G y I dan como resultado productos que contienen un grupo hidroxilo fenólico. Cuando se requieren los correspondientes éteres, entonces puede efectuarse
- 10 la O-alquilación de estos fenoles mediante reacción con los haluros orgánicos apropiados utilizando una base tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como acetona. Las reacciones se agitan a temperaturas elevadas, típicamente a reflujo durante varias horas, típicamente durante toda la noche.
- 15 Los fenoles de fórmula (XXXVIII), en la que A y B son como se definen para la fórmula (I), experimentan fácilmente reacciones de sustitución estándar.

Esquema O

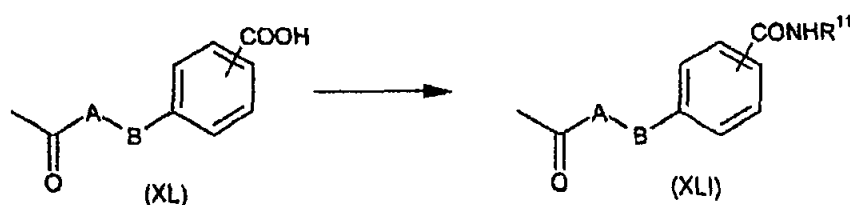


- Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XXXIX) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XXXVIII) con *N*-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida a
- 20

temperatura ambiente durante 10-25 horas, típicamente 18 horas, como se muestra en el esquema O.

Las amidas de fórmula (XLI) en la que A y B son como se definen para la fórmula (I) pueden prepararse a partir de los ácidos de fórmula (XL) como se muestra en el esquema P.

Esquema P



Los expertos en la técnica reconocerán que pueden utilizarse muchas condiciones de reacción estándar de la bibliografía para efectuar dicha formación de amida; algunas de éstas se revisan en "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N. Montalbetti y V. Falque, Tetrahedron 2005, 61, 10827-10852. Por ejemplo, los ácidos de fórmula (XL) pueden convertirse en los correspondientes cloruros de ácido mediante reacción con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida. Estos cloruros de ácido pueden hacerse reaccionar con aminas de fórmula R¹¹NH₂ en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Se apreciará por los expertos en la técnica que, en ciertos de los procesos descritos, el orden de las etapas sintéticas empleadas puede variarse y dependerá, entre otras cosas, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia de grupo protector (si lo hubiera) que se va a

adoptar. Claramente, dichos factores influirán también en la elección del reactivo para uso en dichas etapas sintéticas.

El experto apreciará que los compuestos de la invención podrían prepararse mediante procedimientos distintos a los descritos en la presente memoria, mediante adaptación de los procedimientos descritos en la presente memoria y/o adaptación de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, la técnica descrita en la presente memoria, o utilizando libros de texto estándar tales como "Comprehensive Organic Transformations- A Guide to Functional Group Transformations", R.C. Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).

Ha de entenderse que los procedimientos de transformación sintética mencionados en la presente memoria son sólo ejemplares, y pueden llevarse a cabo en diversas secuencias diferentes para que los compuestos deseados puedan ensamblarse eficazmente. El químico experto ejercerá su criterio y habilidades en cuanto a la secuencia de reacciones más eficaz para la síntesis de un compuesto diana dado.

En una realización preferida, -A- es $-\text{CH}_2-$ y -B- es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; o -A-B- es $-\text{CH}=\text{CH}-$. En una realización más preferida, -A- es $-\text{CH}_2-$ y -B- es $-\text{CH}_2-$.

Cuando -A-B- es $-\text{CH}=\text{CH}-$, entonces el doble enlace tiene preferiblemente la configuración *trans* (o *E*).

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^8 es halo, -CN, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, -O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ u $-\text{O-CH}_2$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$ y R^9 es $-\text{OH}$ o $-\text{NHSO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

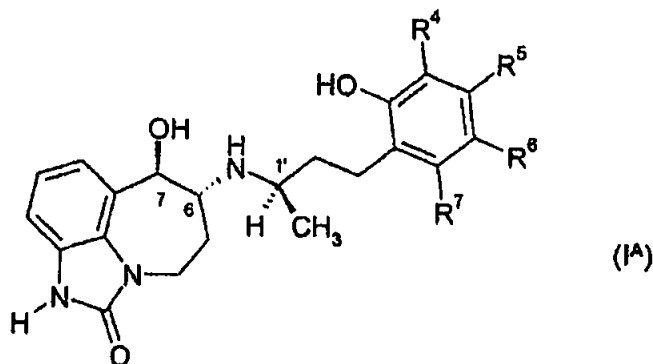
En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^1 es H y

R^2 es metilo, de tal modo que el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración relativa $1'R,6R,7R$. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración absoluta $1'R,6R,7R$.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, R^8 y R^9 , a condición de que al menos dos de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 sean H; o R^4 y R^5 sean conjuntamente $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-O$, y R^3, R^6 y R^7 sean H; R^8 es halo, $-CN$, alquilo C_1-C_4 , $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 u $-O-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_5 ; y R^9 es $-OH$ o $-NHSO_2$ -alquilo C_1-C_3 .

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), uno de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es R^8 o R^9 , otros dos de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son H o R^8 , y los otros dos de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son H; R^8 es halo, $-CN$, alquilo C_1-C_4 , $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 u $-O-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_5 ; y R^9 es $-OH$ o $-NHSO_2$ -alquilo C_1-C_3 . Más preferiblemente, R^9 es $-OH$.

Es otra realización preferida un compuesto de fórmula (I^A)

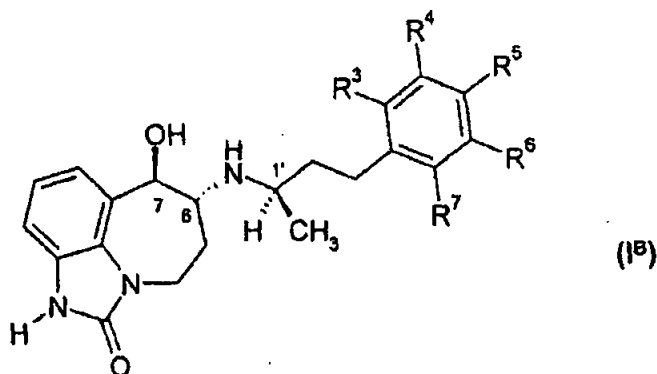


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que dos de R^4, R^5, R^6 y R^7 son H o R^8 y los otros dos de R^4, R^5, R^6 y R^7 son H; y R^8 es halo, $-CN$, alquilo C_1-C_4 , $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 u $-O-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_5 .

Es otra realización preferida un compuesto de fórmula (I^A) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la configuración absoluta 1'R,6R,7R.

Es otra realización preferida un compuesto de fórmula (I^B)



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es R⁸ o R⁹, y los otros cuatro de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H; R⁸ es halo, -CN, alquilo C₁-C₄, -CF₃, -O-alquilo C₁-C₄ u -O-CH₂-cicloalquilo C₃-C₅; y R⁹ es -OH.

- 10 Es otra realización preferida un compuesto de fórmula (I^B) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la configuración absoluta 1'R,6R,7R.

- En realizaciones de los compuestos de fórmulas (I), (I^A) y (I^B) en las que R⁸ es halo, entonces es preferiblemente fluoro o cloro. En realizaciones de los compuestos de fórmulas (I), (I^A) y (I^B) en las que R⁸ es alquilo C₁-C₄, entonces es preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo, y más preferiblemente es metilo. En realizaciones de los compuestos de fórmulas (I), (I^A) y (I^B) en las que R⁸ es haloalquilo C₁-C₄, entonces es preferiblemente trifluorometilo. En realizaciones de los compuestos de fórmulas (I), (I^A) y (I^B) en las que R⁸ es -O-alquilo C₁-C₄, entonces es preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, y más preferiblemente es metoxi. En realizaciones de los compuestos de

fórmulas (I), (I^A) y (I^B) en las que R⁸ es -O-CH₂-cicloalquilo C₃-C₅, entonces preferiblemente es ciclopropilmetoxi.

Los compuestos individuales preferidos de fórmula (I) son:

- (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{[(1*R*^{*})-1-metil-3-fenilpropil]amino}-4,5,6,7-tetra-
 5 hidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{[(1*S*^{*})-1-metil-3-fenilpropil]amino}-4,5,6,7-tetra-
 hidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*RS*)-1-metil-3-fenilpropil]amino}-4,5,6,7-tetra-
 hidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 10 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*R*)-1-metil-3-fenilpropil]amino}-4,5,6,7-tetra-
 hidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*S*)-1-metil-3-fenilpropil]amino}-4,5,6,7-tetra-
 hidromidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{[(1*R*^{*})-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 15 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{[(1*S*^{*})-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 4,5,6,7-tetrahidromidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*RS*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 20 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*R*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*S*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{[(1*R*^{*})-3-(3-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 25 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

- (6*R**,7*R**)-7-hidroxi-6-[[[(1*S**)-3-(3-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*RS*)-3-(3-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 5 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*R*)-3-(3-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*S*)-3-(3-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R**,7*R**)-7-hidroxi-6-[[[(1*R**)-3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 10 (6*R**,7*R**)-7-hidroxi-6-[[[(1*S**)-3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R**,7*R**)-7-hidroxi-6-[[[(1*S**)-3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*RS*)-3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 15 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*R*)-3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*S*)-3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R**,7*R**)-7-hidroxi-6-[[[(1*R**)-3-(4-metoksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 20 (6*R**,7*R**)-7-hidroxi-6-[[[(1*S**)-3-(4-metoksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*RS*)-3-(4-metoksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 25 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-[[[(1*R*)-3-(4-metoksifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*S*)-3-(4-metoxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-6-{[(1*R*^{*})-3-(4-(ciclopropilmetiloxi)fenil)-1-metilpropil]amino}-7-

5 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-6-{[(1*S*^{*})-3-(4-(ciclopropilmetiloxi)fenil)-1-metilpropil]amino}-7-

hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-6-{[(1*RS*)-3-(4-(ciclopropilmetiloxi)fenil)-1-metilpropil]amino}-7-

hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

10 (6*R*,7*R*)-6-{[(1*R*)-3-(4-(ciclopropilmetiloxi)fenil)-1-metilpropil]amino}-7-

hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona; y

(6*R*,7*R*)-6-{[(1*S*)-3-(4-(ciclopropilmetiloxi)fenil)-1-metilpropil]amino}-7-

hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona.

Son otros compuestos individuales preferidos de fórmula (I):

15 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*R*^{*})-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*S*^{*})-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*RS*)-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-

20 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*S*)-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*R*)-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-

tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

25 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*R*^{*})-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-

- tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*S**)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*RS*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 5 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*R*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{[(1*S*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 10 (6*R**,7*R**)-6-{[(1*R**)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-
 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R**,7*R**)-6-{[(1*S**)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-
 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-6-{[(1*RS*)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-
 15 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-6-{[(1*R*)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-
 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-6-{[(1*S*)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-
 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 20 (6*R**,7*R**)-6-{[(1*R**)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-
 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R**,7*R**)-6-{[(1*S**)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-
 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-6-{[(1*RS*)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-
 25 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

157

(6*R*,7*R*)-6-[[*(1R)*-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

(6*R*,7*R*)-6-[[*(1S)*-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) son agonistas en el adrenoceptor beta-2. En particular, tienen buena eficacia en el adrenoceptor beta-2 bovino y/o porcino, como se demuestra en los ensayos expuestos a continuación en los ejemplos.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse para mejorar la producción de carne en animales de ganado. Los ejemplos de animales de ganado incluyen rumiantes tales como vacas, toros, vaquillas, novillos, cabras, ovejas y especies minoritarias como búfalo, bisonte y antílopes. Otros ejemplos incluyen cerdos, jabalíes, cerdas primíparas y múltiparas y aves tales como pollos, patos, gansos y pavos. Es un uso preferido la mejora de la producción
- 15 de carne en ganado, cerdos y aves de corral.

Se ha reseñado también que los agonistas de beta-2 mejoran la producción de músculo y la eficacia de pienso en pescado de piscifactoría. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) pueden encontrar uso en la producción de pescado tal como, por ejemplo, atún, salmón y trucha.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse al animal mediante cualquier vía adecuada. Es una vía de administración preferida para mejorar la producción de carne en animales de ganado la vía oral. Para dicha administración, los compuestos de fórmula (I) pueden añadirse al alimento del animal, al agua para beber de los animales o a cualquier otro material ingerido
- 25 por los animales tal como un bloque de sal.

Los compuestos de fórmula (I) pueden añadirse directamente al pienso o agua para beber, o pueden presentarse en forma de concentrado para adición al pienso o agua para beber.

El concentrado puede ser un sólido o un líquido. Los concentrados sólidos incluyen mezclas simples de los compuestos con un diluyente sólido tal como almidón de maíz, y composiciones en las que los compuestos se adsorben sobre el diluyente. Los ejemplos de otros diluyentes incluyen harina de alfalfa, cáscaras de arroz, grano de mazorca de maíz, harina de huesos, harina de soja, maíz molido; diluyentes inorgánicos tales como piedra caliza, cloruro de sodio; mezclas de vitaminas y minerales. Los concentrados líquidos incluyen disoluciones y suspensiones en agua u otro vehículo adecuado tal como un aceite, especialmente un aceite vegetal.

Un concentrado adecuado para adición a pienso comprende:

Agente activo:	0,1 a 2% en peso, por ejemplo 0,5% en peso
15 Piedra caliza triturada:	0,5 a 9% en peso, por ejemplo 4,5% en peso
Cáscaras de arroz:	90 a 99% en peso, por ejemplo 94,5% en peso
Aceite mineral:	0,1 a 3% en peso, por ejemplo 1% en peso.

La concentración del compuesto de fórmula (I) en el pienso o el agua debería ajustarse de tal modo que cada animal reciba una cantidad máximamente eficaz. Para ganado vacuno, puede ser adecuada una ingesta de entre 0,1 y 1.000 mg/animal/día, particularmente 0,1 a 100 mg/animal/día. Preferiblemente, la cantidad puede estar entre 0,5 y 50 mg/animal/día, y más preferiblemente entre 1 y 25 mg/animal/día. Para ganado vacuno que consume 10 kg de pienso al día, estas tasas de administración pueden conseguirse añadiendo los compuestos de fórmula (I) al pienso a una tasa de inclusión de

0,01 a 100 ppm, 0,01 a 10 ppm, 0,05 a 5 ppm y 0,1 a 2,5 ppm, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en
5 combinación con uno o más de otros medicamentos (o en cualquier combinación de los mismos).

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros aditivos de pienso utilizados en la producción de ganado, por ejemplo, ionóforos de poliéter tales como monensina, salinomina, narasina, lasalocida y laidlomina; antibióticos tales como tetraciclinas,
10 bacitracina, tilosina, tiamulina, lincomicina, virginiamicina, antibacterianos de quinolona y carbadox; acetato de melengesterol; agentes para la prevención o el tratamiento de acidosis subaguda de rumiantes tales como bicarbonato de sodio, acarbosa y otros inhibidores de amilasa o glucosidasa; agentes para la
15 calidad de la pieza en canal/anabólicos tales como ractopamina, salbutamol, almeterol y otros ligandos beta-adrenérgicos; enzimas, minerales, vitaminas y otros suplementos. El experto en la técnica reconocerá que los agentes enumerados anteriormente son ejemplos de un amplio intervalo de aditivos de piensos que pueden utilizarse en combinación con compuestos de fórmula (I).
20 Se designan otros ejemplos en "2006 Feed Aditive Companion" y "Handbook of Feed Additives 2006".

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse también en combinación con agentes anabólicos tales como zearanol, acetato de trenbolona y estradiol; y hormonas de crecimiento tales como somatotropina bovina y somatotropina
25 porcina. Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse también en

combinación con agentes utilizados en la asistencia a animales, por ejemplo, endectocidas tales como ivermectina, doramectina, moxidectina, abamectina y otras lactonas macrocíclicas; antihelmínticos tales como levamisol, albendazol y otros carbamatos de bencimidazol, morantel, pirantel; ectoparasiticidas tales
5 como piretroides, arilpirazoles, neonicotinoides.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse también en el tratamiento de enfermedades de animales en las que los agonistas de beta-2 tienen, o pueden tener, un efecto beneficioso. En particular, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias de
10 animales, incluyendo el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica equina.

Los compuestos de fórmula (I) tienen también actividad agonista en el adrenoceptor beta-2 humano, y por tanto son potencialmente útiles en medicina humana.

15 Los agonistas de beta-2 se utilizan habitualmente para tratar enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas tales como asma y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (EPOC). Las directrices de tratamiento para estas enfermedades incluyen tanto agonistas de beta-2 inhalados de acción corta como de acción prolongada. Los agonistas de
20 beta-2 de acción corta de inicio rápido se utilizan para redimir la broncodilatación, mientras que las formas de acción prolongada proporcionan un alivio sostenido y se utilizan como terapia de mantenimiento.

La broncodilatación está mediada por el agonismo del adrenoceptor beta-2 expresado en células de músculo liso de vías respiratorias, que da como
25 resultado relajación y por tanto broncodilatación. Por tanto, como antagonistas

funcionales, los agonistas de beta-2 pueden evitar y revertir los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, incluyendo leucotrieno D4 (LTD4), acetilcolina, bradisinina, prostaglandinas, histamina y endotelinas. Debido a que los receptores beta-2 están tan ampliamente distribuidos por las vías respiratorias, los agonistas de beta-2 pueden afectar también a otros tipos de células que desempeñan un papel en el asma. Por ejemplo, se ha reseñado que los agonistas de beta-2 pueden estabilizar mastocitos. La inhibición de la liberación de sustancias broncoconstrictoras puede ser como los agonistas de beta-2 bloquean la broncoconstricción inducida por alergenos, ejercicio y aire frío. Además, los agonistas de beta-2 inhiben la neurotransmisión colinérgica en las vías respiratorias humanas, lo que puede dar como resultado una broncoconstricción refleja colinérgica reducida.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicado el receptor beta-2. Más específicamente, la presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados del grupo constituido por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por perturbaciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o

- no evidente, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgeno, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma infecciosa causada por infección bacteriana fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancia en el lactante y bronquiolitis,
- 5
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
 - enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad
- 10 obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada a EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción progresiva
- 15 irreversible de las vías respiratorias, síndrome de la dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia de medicamento y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada a hipertensión pulmonar,
- 20
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis diftérica, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por *Staphylococcus*
- 25 o *Streptococcus* y bronquitis vesicular,

- lesión pulmonar aguda,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

Además de las vías respiratorias, se ha establecido también que los adrenoreceptores beta-2 se expresan también en otros órganos y tejidos, y por tanto los compuestos de fórmula (I) pueden tener aplicación en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero sin limitación, aquellas del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión, enfermedades dérmicas inflamatorias y alérgicas, psoriasis, enfermedades dérmicas proliferativas, glaucoma y en afecciones en las que hay una ventaja en la reducción de la acidez gástrica, particularmente en la ulceración gástrica y péptica.

Cuando se utilizan en terapia humana, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se administrarán generalmente en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida del modo de administración particular.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual

mediante la que el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen: formulaciones sólidas tales como comprimidos; cápsulas que contienen
5 partículas, líquidos o polvos; pastillas masticables (incluyendo rellenas de líquido); y chicles; multi- y nanopartículas; geles; disoluciones sólidas; liposomas; películas, óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas
10 blandas o duras y comprenden típicamente un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse también mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo a partir, de un saquito.

15 Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en formas de dosificación de disolución rápida y desintegración rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimido, dependiendo de la dosis, el
20 medicamento puede constituir desde 1% en peso hasta 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del medicamento, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio,
25 disolución de croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona,

metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso, de la forma de dosificación.

- 5 Los aglutinantes se utilizan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden
- 10 contener también diluyentes tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

- Los comprimidos pueden comprender opcionalmente también agentes
- 15 tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

- 20 Los comprimidos contienen generalmente también lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

- 25 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes

aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de medicamento, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante rodillo formando comprimidos. Como alternativa, las mezclas de comprimido o porciones de mezclas pueden granularse en seco, en húmedo o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extrusionarse antes de la formación de comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

Se discute la formulación de comprimidos en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1 de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano son típicamente formas de dosificación en película fina solubles en agua o hinchables en agua plegables que pueden disolverse rápidamente o son mucoadhesivas, y comprenden típicamente un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta un 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de perlas multipartícula.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos, y está típicamente presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimulantes de la salivación, agentes refrigerantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.

Las películas según la invención se preparan típicamente mediante secado evaporativo de películas acuosas finas que recubren un soporte o papel de apoyo desprendible. Esto puede hacerse en una estufa o túnel de secado, típicamente un recubridor secador combinado, o mediante liofilización o a vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas con los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas han de buscarse en

5 "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col. (2001). El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente a la corriente sanguínea, a un músculo o a un órgano interno. Los

10 medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

15 Las formulaciones parenterales son típicamente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una disolución no acuosa estéril o en forma seca para utilizar junto con un vehículo

20 adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede conseguirse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizados en la

25 preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso

de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas con medicamento y microesferas de PGLA, ácido poli(dl-láctico-coalicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas con este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Pueden utilizarse también liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para

ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto de medicamento se microniza a un tamaño adecuado para suministro mediante inhalación (típicamente menos de 5 μm). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento triturador apropiado tal como molido a chorro en espiral, molido a chorro en lecho fluidificado, procesamiento con fluido

165

supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la actividad tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma monohidratada, preferiblemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en disolución adecuada para uso en un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento, y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Los aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina de sodio, pueden añadirse a estas formulaciones de la invención pretendidas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

16

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades según la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "ráfaga" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para administración por inhalación.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o disolución micronizada en disolución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol

20

25

vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones pueden suministrarse
5 también por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/auricular pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

10 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración
15 anteriormente citados.

Se ha encontrado que los complejos de medicamento-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el
20 medicamento, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, concretamente como portador, diluyente o solubilizante. Las más habitualmente utilizadas con estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacionales nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

25 Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los

compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5.000 mg, dependiendo por supuesto del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede requerir únicamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis única o divididas y puede, a
5 criterio del médico, caer fuera del intervalo típico dado en la presente memoria.

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tales como lactantes y ancianos.

10 Cuando se utilizan para el tratamiento de enfermedad de las vías respiratorias humanas, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse ventajosamente en combinación con un segundo agente farmacológicamente activo. Los ejemplos de dichos agentes incluyen: antagonistas de H3, antagonistas de receptor
15 muscarínico M3, inhibidores de PDE4, glucocorticosteroides, agonistas de receptor de adenosina A2a, moduladores de las rutas de señalización de citocina tales como p38 MAP cinasa o syk cinasa, y antagonistas de leucotrieno (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4.

Son agentes particularmente preferidos para dicha terapia de
20 combinación:

- glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida,
25 furoato de mometasona, y

109

- antagonistas de receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos, incluyendo en particular sales de ipratropio, a saber, bromuro, sales de tiotropio, a saber bromuro, sales de oxitropio, a saber bromuro, perenzepina y telenzepina.

5 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I).

- En los siguientes detalles experimentales, se obtuvieron los datos espectrales de resonancia magnética nuclear utilizando espectrómetros Varian
- 10 Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300 MHz, Bruker AM 250 MHz o Varian T60 MHz, siendo los desplazamientos químicos observados consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos de RMN se citan en ppm campo debajo del tetrametilsilano. En los datos presentados a continuación, para
- 15 algunos compuestos se enumeran sólo las señales RMN claves. En los siguientes ejemplos, cuando se indica que un ejemplo es una mezcla de diastereoisómeros, entonces las integrales de RMN mostrados designan la relación relativa de integrales para el desplazamiento químico citado. Los datos de espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan Masslab
- 20 Navigator, un Fisons Instrument Trio 1000 o un Hewlett Packard GCMS System Modelo 5971. Los iones calculados y observados citados designan la composición isotópica de menor masa. HPLC significa cromatografía líquida de alta resolución. Cuando se indican, se han utilizado los siguientes procedimientos de HPLC analítica:
- 25 Procedimiento HPLC A:

Sistema Gilson: columna de 150 x 4,6 mm, Luna C18, 5 μ m

Acetonitrilo: amoniaco acuoso al 0,1% [5:95 a 95:5], 1 ml/min

Procedimiento HPLC B:

Sistema Gilson: columna de 150 x 4,6 mm, Gemini C18(2), 5 μ m

5 Acetonitrilo: formiato de amonio (20 mM) [5:95 a 98:2], 1 ml/min

Procedimiento HPLC C:

Sistema Gilson: columna de 250 x 4,6 mm, Chiralcel OD-H, 5 μ m

Etanol:hexano [20:80], 1 ml/min

Procedimiento HPLC D:

10 Sistema Gilson: columna de 250 x 4,6 mm DI, Chiralpak AD-H, 5 μ m

Metanol:etanol:hexano [5:15:80], con 0,1% v/v de trietilamina, 1 ml/min

Procedimiento HPLC E:

Sistema Gilson: columna de 250 x 4,6 mm DI, Chiralpak OD-H, 5 μ m

Etanol:hexano [20:80], con 0,1% v/v de trietilamina, 1 ml/min

15 Procedimiento HPLC F:

Sistema Gilson: columna 250 x 4,6 mm DI, Chiralpak OD-H, 5 μ m

Etanol:hexano [20:80], 1 ml/min

Ensayo biológico

20 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben actividad en un ensayo de AMPc selectivo para los adrenoceptores beta-2 bovinos y porcinos.

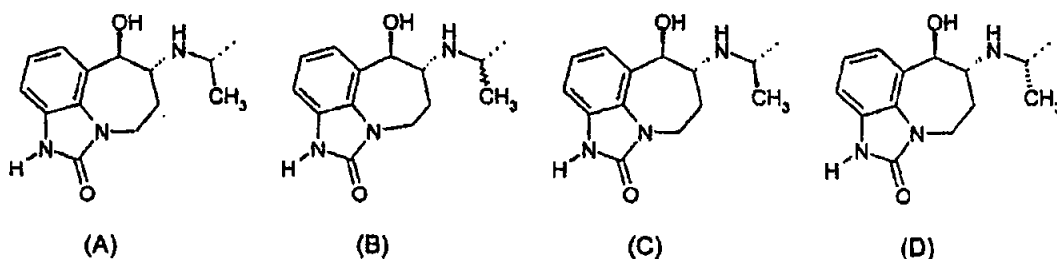
Se mantuvieron células CHO transfectadas con los adrenoceptores beta-2 bovinos o porcinos en cultivo en DMEM/HAMS F12 + FBS al 10% + glutamina 2 mM + geneticina 500 μ g/ml (para el receptor porcino, se
25 suplementó el medio con HEPES 1,5 mM) a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5%.

Se sembraron las células en placas transparentes de 96 pocillos en medio y se incubaron durante toda la noche a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Se preincubaron las células con IBMX 0,5 mM en PBS durante 30 minutos, antes de la incubación con concentraciones crecientes de compuesto experimental (5×10^{-12} a 10^{-5} M) durante 30 minutos a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Al final del tiempo de incubación, se retiró el compuesto y se ensayó en las células el AMPc utilizando el kit de ensayo DiscoverX Hit Hunter cAMP II™.

Se procesaron las muestras por duplicado para cada compuesto experimental y se analizaron los datos generados utilizando el software de análisis de CE₅₀ en Graphpad Prism.

Temperatura ambiente significa 20 a 25°C. N/A indica sin datos disponibles.

En los siguientes ejemplos, se describen las estructuras como a continuación:



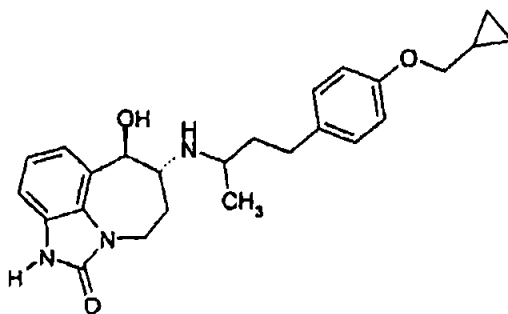
A menos que se especifique otra cosa, los enlaces de cuña y puntos indican sólo la estereoquímica relativa. En particular, el sustituyente 7-hidroxilo y 6-N están orientados en configuración *trans*, pero las estructuras abarcan ambos estereoisómeros 6*R*,7*R* y 6*S*,7*S*. La fórmula (A) representa un compuesto que es una mezcla de epímeros en el átomo de carbono que porta

h2

el sustituyente metilo. La fórmula (B) representa un compuesto que es un epímero individual no identificado en el átomo de carbono que porta el sustituyente metilo. Las fórmulas (C) y (D) representan epímeros individuales de configuración relativa conocida. Por tanto, la fórmula (A) representa un
5 compuesto que es una mezcla de (C) y (D), mientras que (B) representa un compuesto que es (C) o (D).

Ejemplo 1

6-({3-[4-(Ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metilpropil}amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-k][1]benzacepin-2(1H)-ona



10

Se agitó una mezcla del compuesto de la preparación 1 (100 mg, 0,4 mmol), trietilamina (80 µl, 0,6 mmol) y el compuesto de la preparación 12 (204 mg, 0,9 mmol) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (44 mg, 1,2 mmol) y se agitó la
15 mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras 18 h. Se diluyó la mezcla con metanol (8 ml) y se añadió resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (3 g, preparada según J. Org. Chem. 1998, 63, 3471-3473). Se agitó la mezcla durante toda la noche y se separó la solución por filtración. Se lavó la resina con metanol (3 x 20 ml) y se trató con amoniaco en metanol (2 N, 5 ml),
20 liberando los aminoalcoholes capturados. Después de agitar durante 2 h, se separó la disolución por filtración y se lavó la resina con amoniaco en metanol

(2 N, 2 x 5 ml). Se concentraron los lavados combinados de metanol/amoniaco a vacio, proporcionando el producto bruto. Se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (1:1, 1 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21,4 mm, 5 Gemini 5 μ m), 20 ml/min, utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (1:9):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (9:1) [100:0 a 20:80 de 2 a 20 min; 20:80 a 0:100 de 20 a 25 min]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 1a (60 mg) en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros.

10 **Vía alternativa**

Se añadió hidróxido de potasio (1,0 g, 18,2 mmol) a una suspensión del compuesto de la preparación 1 (15,5 g, 60,5 mmol) en metanol (80 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadió una disolución del compuesto de la preparación 12 (14,5 g, 66,5 mmol) en metanol (80 ml), y se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (5,7 g, 90,7 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante 48 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se concentró a vacío. Se purificó una porción del residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 40 M, humedecido con diclorometano) con elución en gradiente de diclorometano: metanol [1:0 a 8:2]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 1b (540 mg) en forma de un par de enantiómeros.

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dietiléter (1 M, 1,3 ml) a una disolución del compuesto del ejemplo 1b (540 mg, 1,3 mmol) en metanol (5ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota dietiléter (3 ml), se

recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con dietiléter. Se redisolvió el sólido en metanol caliente (8 ml) y se precipitó con dietiléter. Después de lavar con dietiléter, se secó el sólido en una estufa a vacío, proporcionando el compuesto del ejemplo 1c (255 mg).

Ejemplo	Comentario de la estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
1a	Mezcla de 4 diastereoisómeros	422,5	422,2	14	5,9
1c	Segundo par de enantiómeros en eluir, HPLC procedimiento A	422,4	422,2	12,2	4,8

5 **Ejemplo 1a**

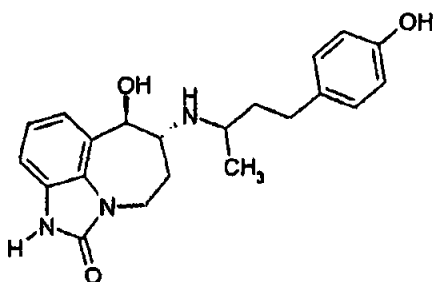
RMN-¹H (CD₃OD): 0,30-0,35 (2H), 0,49-0,60 (2H), 1,10-1,15 (3H), 1,20-1,22 (1H), 4,60-4,68 (1H), 6,75-6,85 (2H), 7,00-7,10 (4H), 7,14-7,20 (1H).

Ejemplo 1c

10 RMN-¹H (CD₃OD): 0,30-0,35 (2H), 0,58-0,62 (2H), 1,17-1,22 (1H), 1,35-1,43 (3H), 2,03-2,11 (2H), 4,80-4,84 (1H), 6,80-6,85 (2H), 7,04-7,06 (1H), 7,10-7,18 (3H), 7,29-7,32 (1H).

Ejemplo 2

7-Hidroxi-6-{[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona



Se añadieron trietilamina (24,9 ml, 179 mmol) y el compuesto de la preparación 106 (12,9 g, 78,6 mmol) en metanol a una suspensión del compuesto de la preparación 1 (18,3 g, 71,5 mmol) en metanol (300 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 h, se enfrió a 0°C y se añadió en porciones borohidruro de sodio (4,1 g, 107,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se añadió sílice (100 g). Se concentró la mezcla a vacío y se cargó la mezcla de producto/sílice en una columna de sílice (prehumedecida con diclorometano); se eluyó la columna con diclorometano/metanol [1:0 a 4:6]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 2a (25,2 g) en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros.

Se purificó el compuesto del ejemplo 2a (3,0 g, 8,2 mmol) utilizando un sistema Biotage™ con elución en gradiente de diclorometano:metanol [1:0 a 7:3]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando un sólido. Se purificó adicionalmente este sólido utilizando un sistema Biotage con elución en gradiente de diclorometano:metanol [85:15 a 65:35]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 2b (300 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC B, tiempo de retención 11,74 min. Se

776

combinaron otras fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 2c (323 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC B, tiempo de retención 12,00 min.

- 5 Se disolvió el compuesto del ejemplo 2c (148 mg, 0,4 mmol) en etanol:hexano (1:4) y se separaron los enantiómeros mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 250 x 21,4 mm, Chiralcel OD-H, 10 μ m, 10 ml/min) utilizando etanol:hexano [1:4] como fase móvil. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 2d (68 mg) en forma de un
- 10 enantiómero individual. Procedimiento HPLC C, tiempo de retención 14,96 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
2a	Mezcla de 4 diastereoisómeros	N/A		13,4	6,1
2b	Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	368,1	368,2	298	121
2c	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC B	368,2	368,2	13,1	2,9
2d	Enantiómero individual	368,1	368,2	3,6	1,9

Ejemplo 2a

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,00-1,18 (3H), 4,60-4,65 (1H), 6,60-6,66 (2H), 6,84-6,89 (1H), 6,90-7,00 (3H), 7,00-7,11 (1H).

Ejemplo 2b

RMN-¹H (CD₃OD): 1,21-1,28 (3H), 4,72-4,77 (1H), 6,62-6,68 (2H), 6,96-7,04 (3H), 7,08-7,10 (1H), 7,11-7,13 (1H).

Ejemplo 2c

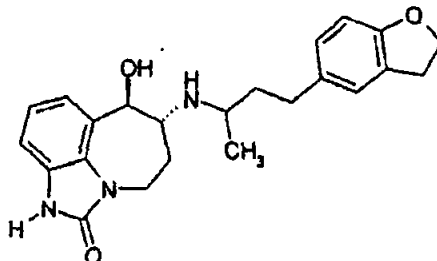
5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,90-1,00 (3H), 4,50-4,55 (1H), 6,79-6,85 (2H), 6,80-6,87 (1H), 6,90-6,96 (3H), 7,00-7,05 (1H).

Ejemplo 2d

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,13 (3H), 1,74-1,82 (2H), 4,63-4,66 (1H), 6,62-6,66 (2H), 6,97-7,09 (4H), 7,20-7,22 (1H).

10 **Ejemplo 3**

6-([3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



Se calentó a 80°C una mezcla del compuesto de la preparación 1 (117 mg, 0,5 mmol), trietilamina (100 µl, 0,7 mmol) y el compuesto de la preparación 170 (190 mg, 1,0 mmol) en metanol (2 ml) en una estufa de microondas (300 W) durante 40 min. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente, antes de la adición de borohidruro de sodio (120 mg, 3,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó la mezcla con metanol (8 ml) y se añadió resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (4 g, preparada según (J. Org. Chem. 1998, 63, 3471-3473). Se agitó la

mezcla durante toda la noche y se separó la disolución por filtración. Se lavó la resina con metanol (3 x 20 ml) y se trató con amoniaco en metanol (2 N, 15 ml). Después de agitar durante 2 h, se separó la disolución por filtración y se lavó la resina con amoniaco en metanol (2 N, 2 x 15 ml). Se concentraron a vacío los lavados combinados de metanol/amoniaco y se redisolvió el residuo en metanol (5 ml). Se filtró esta disolución y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (1:1, 1,4 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 19 mm, XTERRA C18, 5 μ m), 20 ml/min, utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (1:9):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (9:1) [1:0 a 0:1 de 0-20 min; 0:1 de 20-25 min]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 3a (74 mg) en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros.

Síntesis alternativa

Se añadió el compuesto de la preparación 170 (776 mg, 4,1 mmol) en metanol (25 ml) a una suspensión del compuesto de la preparación 1 (0,95 g, 3,7 mmol) en metanol (25 ml), seguido de trietilamina (0,16 ml, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (0,58 g, 9,27 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 h, se inactivó la mezcla de reacción con agua (1 ml) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 40 M, humedecido con diclorometano) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [100:0 a 84:16]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 3b (578 mg) en forma

de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 13,97 min. Se combinaron otras fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 3c (563 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 14,25 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
3a	Mezcla de 4 diastereoisómeros	394,5	394,2	34,3	8,1
3b	Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	N/A		456	108
3c	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	N/A		27,1	5,6

5 **Ejemplo 3a**

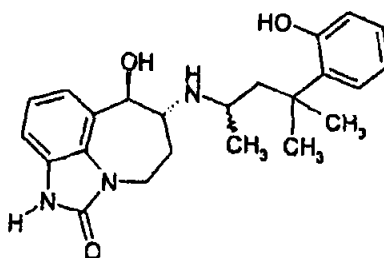
RMN-¹H (CD₃OD): 1,08-1,18 (3H), 3,16-3,21 (2H), 4,42-4,48 (2H), 4,61-4,64 (1H), 6,55-6,60 (1H), 6,80-6,84 (1H), 6,99-7,05 (3H), 7,18-7,20 (1H).

Ejemplo 3b

10 RMN-¹H (CD₃OD): 1,14-1,19 (3H), 3,75-3,84 (1H), 3,93-4,00 (1H), 4,44-4,51 (2H), 4,63-4,66 (1H), 6,54-6,58 (1H), 6,80-6,85 (1H), 6,98-7,08 (3H), 7,15-7,19 (1H).

Ejemplo 3c

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,15 (3H), 3,81-4,00 (2H), 4,41-4,50 (2H), 4,63-4,69 (1H), 6,56-6,60 (1H), 6,83-6,90 (1H), 7,00-7,10 (3H), 7,19-7,21 (1H).

Ejemplo 4**7-Hidroxi-6-([3-(2-hidroxifenil)-1,3-dimetilbutil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5,1,-i]k[1]benzacepin-2(1H)-ona**

- 5 Se añadió trietilamina (24 μ l, 0,2 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (144 mg, 0,6 mmol) y el compuesto de la preparación 13 (130 mg, 0,7 mmol) en metanol (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de cianoborohidruro de sodio (53 mg, 0,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 h, se calentó
- 10 la mezcla de reacción a 60°C durante 48 h y después se inactivó con agua y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 25+M) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [96:4 a 80:20]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, se disolvió el residuo en
- 15 acetonitrilo:agua (9:1, 1 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21,4 mm, Gemini C18, 5 μ m), 20 ml/min, utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoníaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoníaco acuoso al 0,1% (95:5) [1:0 a 0:1 de 0-20 min; 0:1-de 20-25 min]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se
- 20 concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 4 (3 mg) en forma de un par de enantiómeros.

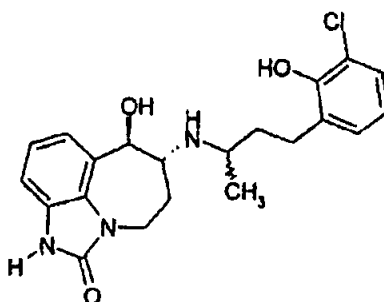
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
4	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	396,5	396,2	1,0	2,2

Ejemplo 4

RMN-¹H (CD₃OD): 0,90-0,97 (3H), 1,22-1,28 (6H), 4,47-4,50 (1H), 6,19-6,21 (1H), 6,50-6,53 (1H), 6,67-6,71 (1H), 6,99-7,02 (4H).

5 Ejemplo 5

6-([3-3-Cloro-2-hidroxifenil]-1-metilpropil)amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



Se añadió el compuesto de la preparación 16 (500 mg, 2,5 mmol) en metanol (10 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (591 mg, 2,3 mmol) en metanol (10 ml), seguido de trietilamina (97 µl, 0,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de cianoborohidruro de sodio (363 mg, 5,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 días, se inactivó la mezcla de reacción con agua (2 ml) antes de la adición de primero ácido cítrico (1 g) y después

182

hidrogenocarbonato de sodio (3 g). Se concentró la mezcla a vacío y se mezcló el residuo con sílice, se disolvió en metanol (50 ml) y se reconcentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada cartucho Biotage™ 40M, acondicionado con diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [96:4 a 91:9]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 5a (166 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 13,43 min. Se combinaron otras fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 5b (50 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 14,36 min.

Se disolvió una porción del compuesto del ejemplo 5b (150 mg, 0,4 mmol) en etanol:metanol (1:1, 4 ml) y se calentó a 120°C en una estufa de microondas (CEM, 300 W) durante 2 min para aumentar la solubilidad. Se separaron los enantiómeros mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 500 x 50 mm DI, Chiralpak AD-H, 20 µm, 50 ml/min) utilizando metanol:etanol:hexano [5:15:80] con trietilamina al 0,1% v/v como fase móvil. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 5c (100 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC D, tiempo de retención 17,97 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH+ exp.	MH+ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
5a	Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	402,2	402,2	307	473
5b	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	402,2	402,2	1,6	2,9
5c	Enantiómero individual	N/A		2,7	6,0

Ejemplo 5a

RMN-¹H (CD₃OD): 1,14-1,18 (3H), 1,71-1,86 (2H), 4,66-4,69 (1H), 6,64-6,69 (1H), 6,93-7,05 (3H), 7,07-7,10 (1H), 7,14-7,18 (1H).

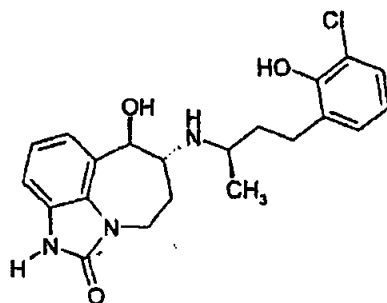
5 **Ejemplo 5b**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,07-1,10 (3H), 1,75-1,85 (2H), 4,74-4,77 (1H), 6,65-6,70 (1H), 6,96-7,10 (4H), 7,23-7,27 (1H).

Ejemplo 5c

(6*R*,7*R*)-6-([3-(3-Cloro-2-hidroxifenil)-(1*R*)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-

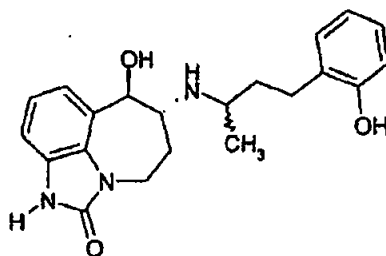
10 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,15 (3H), 4,77-4,81 (1H), 6,68-6,73 (1H), 6,98-7,03 (2H), 7,06-7,13 (2H), 7,26-7,30 (1H).

Ejemplo 6

5 7-Hidroxi-6-([3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazol[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



Se añadió el compuesto de la preparación 1 (10,0 g, 39,2 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 100 (7,0 g, 43,2 mmol) en metanol (200 ml), seguido de hidróxido de potasio (0,7 g, 43,2 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (6,2 g, 98,1 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 60 h. Se inactivó la mezcla con agua (10 ml) y se concentró a vacío. Se destiló azeotrópicamente el residuo con metanol, se preabsorbió sobre sílice (60 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 280 g) con elución en gradiente, 2% de amoníaco en metanol:diclorometano [0:1 a 4:96]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 6a (2,0 g) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de

retención 13,38 min,

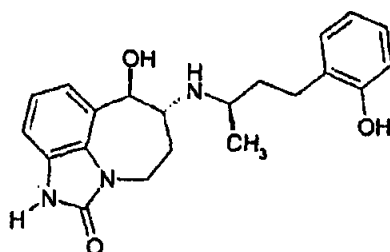
Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dietiléter (1 M, 13,7 ml) a una disolución del compuesto del ejemplo 6a (5,0 g, 13,7 mmol) en metanol (30 ml). Después de agitar durante 2 h, se añadió dietiléter (200 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración, lavando con metanol:dietiléter (15:85, 100 ml). Se disolvió el sólido en alcohol isopropílico (22 ml) y agua (1,3 ml) a 98°C, después se enfrió a 0°C y se agitó durante 45 min. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con alcohol isopropílico frío y dietiléter, y se secó en una estufa a vacío, proporcionando la sal clorhidrato, el compuesto del ejemplo 6b (1,21 g).

Se disolvió el compuesto del ejemplo 6a (1,1 g, 3,1 mmol) en etanol:metanol (3:1, 20 ml) y se calentó para aumentar la solubilidad. Se separaron los enantiómeros mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 500 x 50 mm DI, Chiralcel OD, 20 µm, 50 ml/min) utilizando metanol:etanol:hexano [5:5:90] con trietilamina al 0,1% v/v como fase móvil. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 6c (432 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC E, tiempo de retención 8,46 min. Se combinaron otras fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 6d (502 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC E, tiempo de retención 9,88 min.

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dietiléter (1 M, 1,2 ml) a una disolución del compuesto del ejemplo 6c (378 mg, 1,0 mmol) en metanol (6 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1,5 h, se añadió dietiléter (34 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido resultante con

dietiléter (2 x 40 ml) y se secó en una estufa a vacío a 50°C, proporcionando la sal clorhidrato, el compuesto del ejemplo 6e (394 mg).

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dietiléter (1 M, 1,3 ml) a una disolución del compuesto del ejemplo 6d (419 mg, 1,1 mmol) en metanol (6 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1,5 h, se añadió dietiléter (34 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido resultante con dietiléter (2 x 40 ml) y se secó en una estufa a vacío a 50°C, proporcionando la sal clorhidrato, el compuesto del ejemplo 6f (418 mg).



Ejemplo 6f. Estereoquímica absoluta

Síntesis alternativa

Se añadió el compuesto de la preparación 41 (5,5 g, 33,5 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (5,0 g, 19,6 mmol) en metanol (100 ml) en atmósfera de nitrógeno, seguido de trietilamina (0,8 ml, 5,9 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,8 g, 29,3 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 40 h. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano:2% de amoníaco en metanol (4:1, 50 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada cartucho Biotage™ 65i, acondicionado con diclorometano:2% de amoníaco en metanol con elución en gradiente de diclorometano:2% de amoníaco en metanol [94:6 a 87:13]. Se combinaron las

fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 6a (2,14 g) en forma de un par de enantiómeros.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
6a	Segundo par de enantiómeros en eluir, base libre, procedimiento HPLC A	368,1	368,2	1,5	1,5
6b	Segundo par de enantiómeros en eluir, sal HCl, procedimiento HPLC A	368,3	368,2	2,0	1,4
6d	Enantiómero individual, sal HCl	368,0	368,2	315	410
6f	Enantiómero individual, sal HCl	368,1	368,2	1,0	1,9

Ejemplo 6a

5 RMN-¹H (CD₃OD): 1,08-1,12 (3H), 4,63-4,66 (1H), 6,65-6,70 (2H), 6,92-7,00 (3H), 7,02-7,06 (1H), 7,19-7,22 (1H).

Ejemplo 6b

RMN-¹H (CD₃OD): 1,38-1,42 (3H), 4,87-4,91 (1H), 6,72-6,77 (2H), 6,99-7,04 (2H), 7,07-7,12 (2H), 7,26-7,30 (1H).

Ejemplo 6d

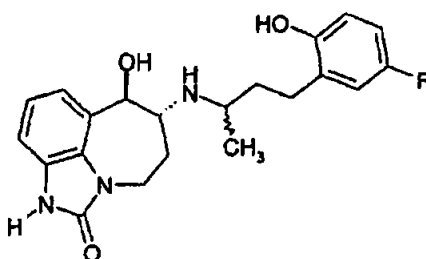
10 RMN-¹H (CD₃OD): 1,38-1,44 (3H), 2,01-2,18 (2H), 4,87-4,91 (1H), 6,72-6,77 (2H), 6,98-7,04 (2H), 7,06-7,11 (2H), 7,25-7,29 (1H).

Ejemplo 6f

RMN-¹H (CD₃OD): 1,38-1,41 (3H), 2,01-2,17 (2H), 4,88-4,92 (1H), 6,74-6,78 (2H), 6,99-7,04 (2H), 7,06-7,10 (2H), 7,25-7,29 (1H).

Ejemplo 7

6-{[3-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



Se añadió el compuesto de la preparación 42 (1,2 g, 6,6 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (1,7 g, 6,6 mmol) en metanol (34 ml), seguido de trietilamina (0,3 ml, 2,0 mmol). Después de agitar a 50°C durante 30 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (662 mg, 10,5 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en metanol:diclorometano (1:4) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada cartucho Biotage™ 65i, acondicionado con diclorometano:2% de amoniaco en metanol con elución en gradiente de diclorometano:2% de amoniaco en metanol [96:4 a 85:15]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 7a (900 mg) en forma de un par de enantiómeros. Tiempo de retención 13,23 min. Se combinaron otras fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 7b (1,07 g) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 13,89 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
7a	Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	386,0	386,2	77,7	104
7b	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	386,0	386,2	0,3	0,5

Ejemplo 7a

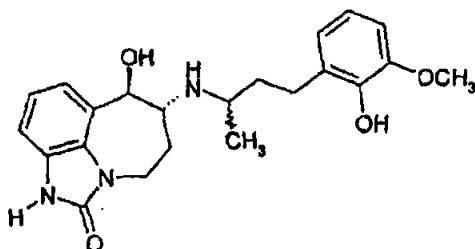
RMN-¹H (CD₃OD): 1,21-1,26 (3H), 2,52-2,64 (2H), 4,67-4,70 (1H), 6,60-6,71 (2H), 6,79-6,82 (1H), 6,98-7,06 (2H), 7,18-7,21(1H).

Ejemplo 7b

5 RMN-¹H (CD₃OD): 1,09-1,13 (3H), 1,70-1,85 (2H), 4,62-4,66 (1H), 6,60-6,66 (2H), 6,77-6,80 (1H), 6,95-7,05 (2H), 7,18-7,21 (1H).

Ejemplo 8

7-Hidroxi-6-([3-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona



10

Se añadió el compuesto de la preparación 20 (500 mg, 2,6 mmol) en metanol (5 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (0,6 g, 2,4 mmol) en metanol (10 ml), seguido de trietilamina (99 µl, 0,7 mmol). Después

90

de agitar durante 1 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (372 mg, 5,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (1 ml), se agitó durante 60 min y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (9:1, 4 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 250 x 50 mm, Gemini C18(2)), 120 ml/min, utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (95:5) [100:0 a 75:25 de 0 a 32 min; 75:25 a 0:100 de 32 a 33 min; 0:100 a 33 a 36 min]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 8a (118 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,99 min. Se combinaron otras fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 8b (150 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 13,46 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
8a	Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	398,5	398,2	200	172
8b	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	398,5	398,2	0,7	1,1

15 **Ejemplo 8a**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,12-1,16 (3H), 3,79-3,80 (3H), 4,58-4,61 (1H), 6,58-

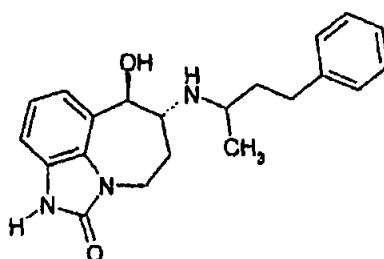
6,66 (2H), 6,70-6,73 (1H), 6,95-7,05 (2H), 7,16-7,19 (1H).

Ejemplo 8b

RMN-¹H (CD₃OD): 1,09-1,12 (3H), 3,79-3,80 (3H), 4,63-4,66 (1H), 6,62-6,68 (2H), 6,70-6,73 (1H), 6,98-7,06 (2H), 7,19-7,21 (1H).

5 **Ejemplo 9**

**7-Hidroxi-6-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-
/k][1]benzacepin-2(1H)-ona**



Se calentó a 80°C una mezcla del compuesto de la preparación 1 (117
10 mg, 0,5 mmol), trietilamina (100 µl, 0,7 mmol) y el compuesto de la preparación
112 (135 mg, 1,0 mmol) en metanol (2 ml) en una estufa de microondas (300
W) durante 40 min. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a
temperatura ambiente, antes de la adición de borohidruro de sodio (120 mg, 3,2
mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó la
15 mezcla con metanol (8 ml) y se añadió resina de intercambio iónico Amberlyst®
15 (4 g, preparada según (J. Org. Chem. 1998, 63, 3471-3473). Se agitó la
mezcla durante toda la noche y se separó la disolución por filtración. Se lavó la
resina con metanol (3 x 20 ml) y se trató con amoníaco en metanol (2 N, 15 ml).
Después de agitar durante 2 h, se separó la disolución por filtración y se lavó la
20 resina con amoníaco en metanol (2 N, 2 x 15 ml). Se concentraron los lavados
de metanol/amoniaco combinados a vacío y se redisolvió el residuo en metanol
(5 ml). Se filtró esta disolución y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en

acetonitrilo:agua (1:1, 1,2 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 19 mm, XTERRA C18, 5 μ m), 20 ml/min, utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoníaco acuoso al 0,1% (1:9):acetonitrilo:amoníaco acuoso al 0,1% (9:1) [1:0 a 0:1 de 0-20 min; 0:1 de 20-25 min]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 9a (97 mg) en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros.

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dietiléter (1 M, 1,0 ml) a una disolución del compuesto del ejemplo 9a (350 mg, 1,0 mmol) en metanol (7 ml). Después de agitar durante 45 min, se añadió gota a gota dietiléter (30 ml) y se dejó reposar la disolución durante toda la noche. Se añadió a la mezcla metanol:dietiléter (1:4, 20 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido resultante con metanol:dietiléter (1:4, 3 x 15 ml) y dietiléter (3 x 15 ml) y se secó en una estufa a vacío a 50°C, proporcionando la sal clorhidrato, el compuesto del ejemplo 9b (183 mg).

Se disolvió el compuesto del ejemplo 9a (3,0 g, 8,6 mmol) en diclorometano:metanol (9:1, 12 ml) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 65i) con elución en gradiente de diclorometano:2% de amoníaco en metanol [94:6 a 90:10]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 9c (0,8 g) en forma de un par de enantiómeros.

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dietiléter (1 M, 7,1 ml) a una disolución del compuesto del ejemplo 9c (2,5 g, 7,1 mmol) en metanol (38 ml) a 0°C. Después de agitar durante 45 min, se añadió lentamente dietiléter (205 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido

resultante con dietiléter (3 x 200 ml) y se secó en una estufa a vacío, proporcionando la sal clorhidrato, el compuesto del ejemplo 9d (2,6 g)

Se disolvió el compuesto del ejemplo 9c (1,0 g, 2,9 mmol) en etanol (30 ml) y se calentó para aumentar la solubilidad. Se separaron los enantiómeros mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 500 x 50 mm DI, Chiralcel OD-H, 20 μ m) utilizando etanol:hexano [15:85] como fase móvil. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 9e (527 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC F, tiempo de retención 12,43 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
9b	Mezcla de 4 diastereoisómeros, sal HCl	352,2	352,2	179	34,3
9d	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	N/A		5,9	2,3
9e	Enantiómero individual	352,4	352,2	7,0	2,3

Ejemplo 9b

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,00-1,05 (3H), 4,50-4,57 (1H), 6,80-6,95 (2H), 7,01-7,04 (1H), 7,10-7,15 (3H), 7,20-7,25 (2H).

Ejemplo 9d

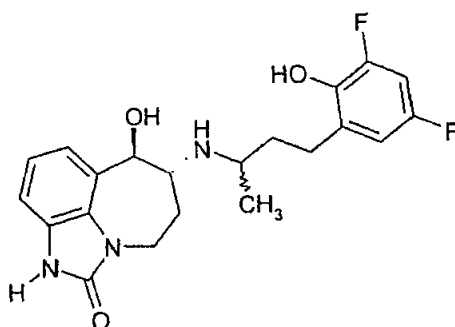
RMN-¹H (CD₃OD): 1,41-1,43 (3H), 2,69-2,85 (2H), 4,95-4,98 (1H), 7,02-7,04 (1H), 7,10-7,15 (1H), 7,19-7,21 (1H), 7,23-7,30 (5H).

Ejemplo 9e

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,13 (3H), 4,59-4,61 (1H), 6,98-7,05 (2H), 7,08-7,21 (6H).

Ejemplo 10

5 **6-([3-(3,5-Difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**



Se añadió el compuesto de la preparación 48 (1,6 g, 7,9 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (2,0 g, 7,9 mmol) en metanol (40 ml), seguido de trietilamina (330 µl, 2,4 mmol). Después de agitar durante 25 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (744 mg, 11,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 80 h. Se concentró la mezcla a vacío, proporcionando el compuesto del ejemplo 10a (4,8 g) en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros.

15 Se purificó una disolución del compuesto del ejemplo 10a (4,8 g, 11,8 mmol) en diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol (2:1, 45 ml) mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 65i, acondicionado con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [98:2]) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [97:3 a 20 88:12]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 10b (1,1 g) en forma de un par de

(95)

enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,69 min.

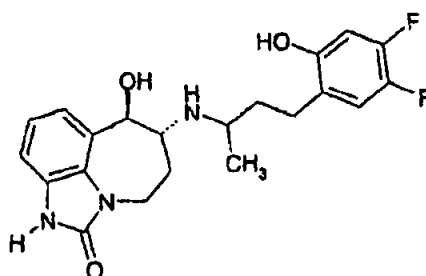
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
10b	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	404,4	404,2	0,8	1,7

Ejemplo 10b

RMN-¹H (CD₃OD): 1,11-1,14 (3H), 1,74-1,80 (2H), 4,70-4,74 (1H), 6,63-6,71 (2H), 6,99-7,01 (1H), 7,04-7,08 (1H), 7,22-7,24 (1H).

5 **Ejemplo 11**

6-([3-(4,5-Difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona



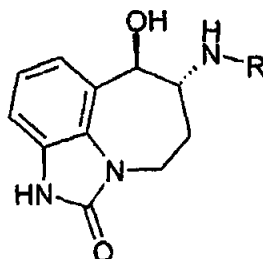
Se añadió el compuesto de la preparación 18 (2,9 g, 11,7 mmol) en
10 metanol (25 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (2,7 g, 10,6
mmol) en metanol (25 ml). Se añadió a la suspensión trietilamina (0,5 ml, 3,2
mmol) y se agitó la mezcla a 45°C durante 1 h, antes de la adición de
cianoborohidruro de sodio (1,7 g, 26,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción
a 45°C durante 5 días y después se inactivó mediante la adición de agua (4
15 ml), ácido cítrico (2,0 g, 10,4 mmol) y después hidrogenocarbonato de sodio

- (6,0 g). Se concentró la mezcla a vacío y se añadió al residuo metanol (100 ml) y sílice. Se concentró la suspensión a vacío y se eluyó la mezcla de producto/sílice con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [4:1]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, y se purificó el
- 5 residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 40 M, acondicionado con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [96:4]) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [96:4 a 91:9]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, se disolvió el residuo en acetonitrilo y dimetilsulfóxido (1:1, 4 ml) y se purificó
- 10 adicionalmente mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 250 mm x 50 mm, Gemini C18(2), 20 ml/min) utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (5:95): acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (95:5) [9:1 a 7:3 (durante 10 min), después 7:3 a 5:95 (durante 16 min)]. Se combinaron las fracciones apropiadas
- 15 y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 11a (44 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 13,6 min.

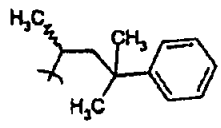
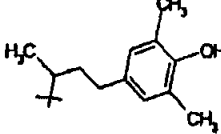
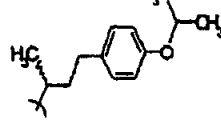
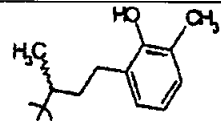
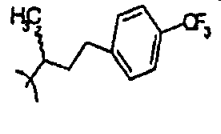
Ejemplo	Comentario en estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
11a	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	404,4	404,2	1,21	1,15

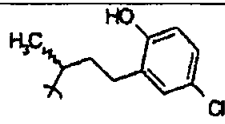
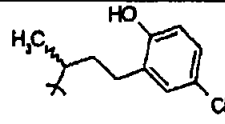
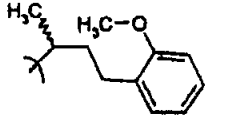
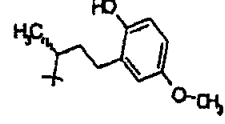
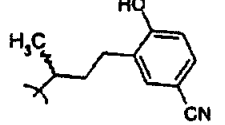
RMN-¹H (CD₃OD): 1,32-1,35 (3H), 1,98-2,05 (2H), 4,18-4,22 (1H), 6,59-6,64 (1H), 6,99-7,06 (2H), 7,09-7,12 (1H), 7,29-7,32 (1H).

Se prepararon los siguientes ejemplos mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente para los ejemplos 1-11:

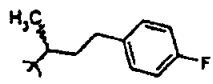
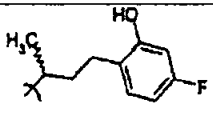
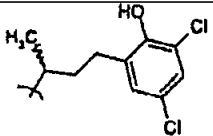
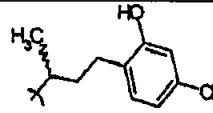
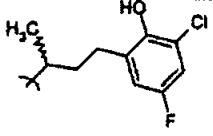


Ejemplo	R	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM	Del compuesto de preparación
12		Mezcla de 4 diastereoisómeros	396,5	396,2	23,1	11,7	114
13a		Mezcla de 4 diastereoisómeros	366,5	366,3	4,3	3,9	43
13b		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	366,5	366,2	2,0	0,9	43
14a		Par de enantiómeros, metilo fijo pero desconocido	N/A		428	385	116

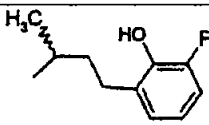
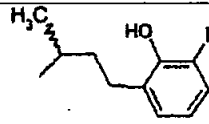
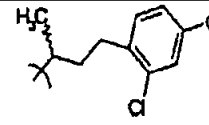
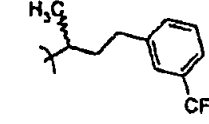
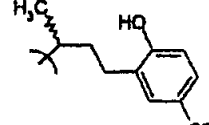
14b		Par de enantiómeros, metilo fijo pero desconocido, estereoquímica de metilo opuesta a 14a	380,5	380,2	3,4	4,2	116
15		Mezcla de 4 diastereoisómeros	396,5	396,2	221	48,7	55
16		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	410,6	410,2	17,3	5,5	104
17		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	382,1	382,2	3,3	3,0	23
18		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	420,4	420,2	29,6	10,7	44

19a		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	402,2	402,2	0,6	0,9	168
19b		Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	402,2	402,2	123	101	168
20		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	382,3	382,2	7,5	35,8	24
21		Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	N/A		3,2	3,1	25
22		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	393,1	393,2	1,2	2,3	22

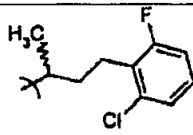
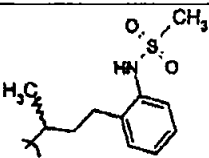
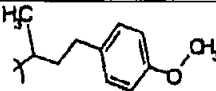
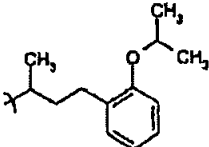
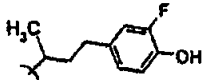
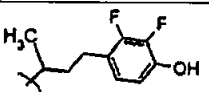
208

23		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	370,0	370,2	15,8	10,5	26
24		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	386,4	386,2	2,7	4,2	27
25		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	436,1	436,3	2,2	2,7	28
26		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	402,4	402,2	3,1	1,7	29
27		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	420,4	420,1	0,6	2,2	30

201

28a		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	386,4	386,2	1,5	1,8	31
28b		Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	386,4	386,2	55	80	31
29		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	N/A		6,9	6,4	45
30		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	420,5	420,2	37,1	5,5	46
31		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	436,4	436,2	27,2	8,1	32

208

32		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	404,4	404,2	8,6	2,9	47
33		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	445,4	445,2	N/A	11,9	62
34		Mezcla de 4 diastereoisómeros	382,1	382,2	20,3	30,4	136
35		Mezcla de 4 diastereoisómeros	410,4	410,2	7,3	1,8	66
36		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	386,4	386,2	1,4	2,2	56
37		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	404,3	404,2	2,8	1,9	57

38		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	N/A	N/A	5,0	3,6	58
39		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	368,1	368,2	7,5	5,6	63

Ejemplo 12**6-[[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-metilpropil]amino]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona**

5 RMN-¹H (CD₃OD): 1,08-1,20 (3H), 4,61-4,68 (1H), 5,82-5,90 (2H), 6,50-6,70 (3H), 6,98-7,10 (2H), 7,17-7,22 (1H).

Ejemplo 13a**7-Hidroxi-6-[[1-metil-3-(2-metilfenil)propil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona**

10 RMN-¹H (CD₃OD): 1,17-1,22 (3H), 2,21-2,24 (3H), 3,80-4,00 (2H), 4,65-4,70 (1H), 7,00-7,12 (6H), 7,18-7,21 (1H).

Ejemplo 13b**7-Hidroxi-6-[[1-metil-3-(2-metilfenil)propil]amino]-4,5,6,7-tetrahidroimidaz - [4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona**

15 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,00-1,09 (3H), 2,22-2,23 (3H), 4,50-4,52 (1H), 6,81-6,83 (1H), 6,90-6,94 (1H), 7,01-7,11 (5H).

Ejemplo 14a

**6-[(1,3-Dimetil-3-fenilbutil)amino]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo-
[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 0,99-1,05 (3H), 1,13-1,19 (6H), 4,69-4,73 (1H), 6,96-7,03 (5H), 7,04-7,08 (1H), 7,08-7,12 (2H).

5 **Ejemplo 14b**

**6-[(1,3-Dimetil-3-fenilbutil)amino]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-
jk][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 0,89-0,95 (3H), 1,20-1,23 (3H), 1,35-1,40 (3H), 4,45-4,50 (1H), 6,80-6,85 (1H), 6,95-7,10 (5H), 7,20-7,26 (2H).

10 **Ejemplo 15**

**7-Hidroxi-6-{[3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
tetrahidroimidazol[4,5,1-*jk*]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,09-1,15 (3H), 1,70-1,81 (2H), 2,15-2,17 (6H), 4,60-4,62 (1H), 6,70-6,73 (2H), 6,99-7,07 (2H), 7,18-7,20 (1H).

15 **Ejemplo 16**

**7-Hidroxi-6-{[3-(4-isopropoxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,18 (3H), 1,25-1,29 (6H), 4,62-4,68 (1H), 6,75-6,81 (2H), 6,99-7,10 (4H), 7,19-7,22 (1H).

20 **Ejemplo 17**

**7-Hidroxi-6-{[3-(2-hidroxi-3-metilfenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,39-1,43 (3H), 2,16-2,19 (3H), 4,86-4,90 (1H), 6,67-6,72 (1H), 6,90-6,96 (2H), 7,00-7,04 (1H), 7,06-7,12 (1H), 7,25-7,29 (1H).

25 **Ejemplo 18**

205

7-Hidroxi-6-([1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,15-1,17 (3H), 1,78-1,86 (2H), 4,62-4,64 (1H), 6,98-7,06 (2H), 7,18-7,21 (1H), 7,38-7,41 (2H), 7,55-7,59 (2H).

5 **Ejemplo 19a**

6-([3-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,39-1,43 (3H), 2,61-2,80 (2H), 4,88-4,92 (1H), 6,70-6,73 (1H), 6,97-7,04 (2H), 7,09-7,12 (2H), 7,27-7,31 (1H).

10 **Ejemplo 19b**

6-([3-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,15-1,19 (3H), 1,70-1,87 (2H), 4,63-4,67 (1H), 6,63-6,66 (1H), 6,91-7,05 (4H), 7,15-7,18 (1H).

15 **Ejemplo 20**

7-Hidroxi-6-([3-(2-metoxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,13-1,17 (3H), 3,73-3,75 (3H), 4,65-4,68 (1H), 6,78-6,87 (2H), 6,98-7,15 (4H), 7,17-7,21 (1H).

20 **Ejemplo 21**

7-Hidroxi-6-([3-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,16-1,19 (3H), 3,66-3,69 (3H), 4,69-4,74 (1H), 6,58-6,61 (1H), 6,63-6,66 (2H), 6,99-7,09 (2H), 7,22-7,24 (1H).

25 **Ejemplo 22**

**4-Hidroxi-3-(3-{[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-
/k][1]benzacepin-6-il]amino}butil)benzonitrilo**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,15-1,19 (3H), 1,74-1,82 (2H), 4,71-4,75 (1H), 6,79-6,82 (1H), 6,99-7,09 (2H), 7,25-7,28 (1H), 7,35-7,39 (1H), 7,42-7,44 (1H).

5 **Ejemplo 23**

**6-{[3-(4-Fluorofenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-
imidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,08-1,13 (3H), 1,71-1,81 (2H), 4,60-4,64 (1H), 6,88-6,99 (3H), 7,00-7,06 (1H), 7,12-7,19 (3H).

10 **Ejemplo 24**

**6-{[3-(4-Fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-
tetrahidroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,09-1,12 (3H), 1,70-1,80 (2H), 4,65-4,70 (1H), 6,40-6,48 (2H), 6,99-7,11 (3H), 7,22-7,25 (1H).

15 **Ejemplo 25**

**6-{[3-(3,5-Dicloro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-
tetrahidroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,09-1,12 (3H), 1,80-1,88 (2H), 4,80-4,83 (1H), 7,00-7,03 (2H), 7,04-7,12 (2H), 7,27-7,29 (1H).

20 **Ejemplo 26**

**6-{[3-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-
tetrahidroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,12-1,17 (3H), 1,70-1,80 (2H), 4,63-4,66 (1H), 6,61-6,63 (1H), 6,77-6,79 (1H), 6,99-7,10 (3H), 7,20-7,22 (1H).

25 **Ejemplo 27**

6-{[3-(3-Cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,09-1,12 (3H), 4,75-4,78 (1H), 6,80-6,82 (1H), 6,91-6,94 (1H), 7,00-7,03 (1H), 7,07-7,10 (1H), 7,25-7,30 (1H).

5 **Ejemplo 28a**

6-{[3-(3-Fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,12-1,15 (3H), 1,74-1,81 (2H), 4,70-4,72 (1H), 6,63-6,66 (1H), 6,80-6,87 (2H), 6,99-7,10 (2H), 7,23-7,25 (1H).

10 **Ejemplo 28b**

6-{[3-(3-Fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,16-1,20 (3H), 1,70-1,80 (2H), 4,65-4,68 (1H), 6,62-6,66 (1H), 6,80-6,89 (2H), 6,99-7,08 (2H), 7,18-7,21 (1H).

15 **Ejemplo 29**

6-{[3-(2,4-Diclorofenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,12-1,15 (3H), 1,70-1,80 (2H), 4,61-4,63 (1H), 6,96-7,04 (2H), 7,16-7,20 (2H), 7,22-7,24 (1H), 7,36-7,38 (1H).

20 **Ejemplo 30**

7-Hidroxi-6-{[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]amino}-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,14-1,17 (3H), 1,78-1,87 (2H), 4,62-4,64 (1H), 6,99-7,09 (2H), 7,20-7,22 (1H), 7,41-7,50 (3H), 7,51-7,52 (1H).

25 **Ejemplo 31**

7-Hidroxi-6-([3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,38-1,41 (3H), 2,00-2,10 (2H), 4,19-4,23 (1H), 6,88-6,91 (1H), 7,01-7,04 (1H), 7,10-7,14 (1H), 7,30-7,35 (2H), 7,40-7,44 (1H).

5 **Ejemplo 32**

6-([3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,00-1,06 (3H), 4,50-4,55 (1H), 6,81-6,85 (1H), 6,90-6,96 (1H), 7,01-7,05 (1H), 7,12-7,19 (1H), 7,20-7,26 (2H).

10 **Ejemplo 33**

N-[2-[3-[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-6-il]amino]butil]fenil]metanosulfonamida

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,13 (3H), 2,90-2,92 (3H), 4,90-4,92 (1H), 6,99-7,01 (1H), 7,06-7,08 (1H), 7,16-7,21 (2H), 7,25-7,34 (2H), 7,39-7,41 (1H).

15 **Ejemplo 34**

7-Hidroxi-6-([3-(4-metoxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,07-1,15 (3H), 3,69-3,72 (3H), 4,59-4,64 (1H), 6,71-6,77 (2H), 6,96-7,05 (4H), 7,12-7,17 (1H).

20 **Ejemplo 35**

7-Hidroxi-6-([3-(2-isopropoxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,14 (3H), 1,25-1,30 (6H), 4,50-4,52 (1H), 4,62-4,64 (1H), 6,75-6,79 (1H), 6,83-6,86 (1H), 7,00-7,11 (4H), 7,18-7,20 (1H).

25 **Ejemplo 36**

6-{[3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,15-1,18 (3H), 1,75-1,82 (2H), 4,63-4,65 (1H), 6,77-6,80 (2H), 6,85-6,87 (1H), 7,00-7,02 (1H), 7,05-7,07 (1H), 7,20-7,22 (1H).

5 **Ejemplo 37**

6-{[3-(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,20-1,22 (3H), 1,80-1,86 (2H), 4,73-4,75 (1H), 6,60-6,64 (1H), 6,79-6,82 (1H), 7,00-7,02 (1H), 7,05-7,07 (1H), 7,21-7,23 (1H).

10 **Ejemplo 38**

6-{[3-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,14-1,16 (3H), 1,75-1,81 (2H), 4,63-4,65 (1H), 6,78-6,80 (2H), 6,86-6,88 (1H), 7,00-7,02 (1H), 7,03-7,05 (1H), 7,20-7,22 (1H).

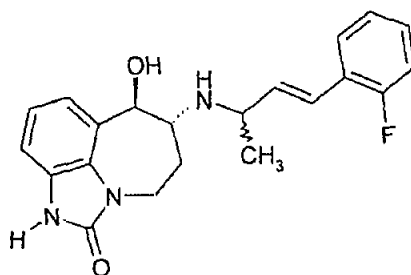
15 **Ejemplo 39**

7-Hidroxi-6-{[3-(3-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,13 (3H), 1,75-1,82 (2H), 4,62-4,64 (1H), 6,57-6,59 (1H), 6,71-6,74 (2H), 6,98-7,05 (3H), 7,19-7,22 (1H).

20 **Ejemplo 40**

6-{[3-(2-Fluorofenil)-1-metilprop-2-en-1-il]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



Se añadió el compuesto de la preparación 33 (378 mg, 2,3 mmol) en metanol (5 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (535 mg, 2,1 mmol) en metanol (10 ml), seguido de trietilamina (88 μ l, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, antes de la adición de cianoborohidruro de sodio (329 mg, 5,2 mmol). Después de agitar durante 72 h, se añadió borohidruro de sodio (40 mg, 1,1 mmol) y se inactivó la mezcla mediante la adición de agua. Se agitó la mezcla durante 1 h adicional y después se concentró a vacío. Se extrajo el residuo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secaron los extractos combinados (MgSO_4) y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 25 M acondicionado con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [96:4 a 93:7]. Se combinaron después las fracciones apropiadas, se concentraron, se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (9:1, 4 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21,4 mm, Gemini C18, 5 μ m), 20 ml/min, utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (95:5) [30:70 de 0 a 32 min; 30:70 a 5:95 de 32 a 33 min; 5:95 de 33 a 36 min]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del

ejemplo 40a (9 mg) en forma de un par de enantiómeros, procedimiento HPLC A, 14,14 min. Se combinaron otras fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 40b (14 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 14,41 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
40a	Primer par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	368,4	368,2	242	65,1
40b	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	368,4	368,2	33,2	18

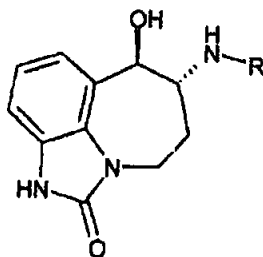
5 **Ejemplo 40a**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,21-1,24 (3H), 4,62-4,66 (1H), 6,10-6,16 (1H), 6,62-6,69 (1H), 6,95-7,10 (4H), 7,15-7,21 (2H), 7,45-7,50 (1H).

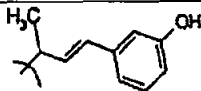
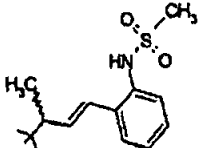
Ejemplo 40b

10 RMN-¹H (CD₃OD): 1,19-1,23 (3H), 4,73-4,77 (1H), 6,20-6,28 (1H), 6,70-6,76 (1H), 6,96-7,10 (4H), 7,18-7,22 (2H), 7,45-7,50 (1H).

Se prepararon de modo similar:



212

Ejemplo	R	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM	Del compuesto de la preparación
41		Mezcla de 4 diastereoisómeros	366,5	366,2	13,3	6,6	171
42		Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	443,0	443,2	258	104	65

Ejemplo 41

7-Hidroxi-6-([3-(3-hidroxifenil)-1-metilprop-2-en-1-il]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona

5 RMN-¹H (CD₃OD): 1,20-1,30 (3H), 4,65-4,76 (1H), 5,95-6,10 (1H), 6,40-6,50 (1H), 6,60-6,70 (1H), 6,80-6,90 (2H), 7,00-7,15 (3H), 7,20-7,26 (1H).

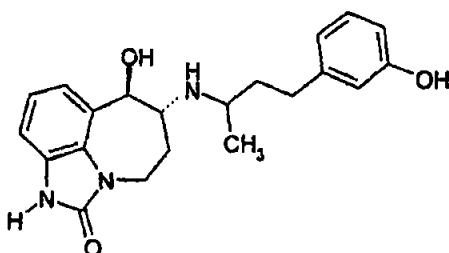
Ejemplo 42

N-{2-[3-([7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-6-il]amino)but-1-en-1-il]fenil}metanosulfonamida

10 RMN-¹H (CD₃OD): 1,24-1,28 (3H), 2,90-2,92 (3H), 4,66-4,68 (1H), 6,03-6,09 (1H), 6,97-7,05 (3H), 7,20-7,26 (3H), 7,30-7,32 (1H), 7,61-7,63 (1H).

Ejemplo 43

7-Hidroxi-6-([3-(3-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



- Se hidrogenó (413,7 kPa) una mezcla del compuesto del ejemplo 41 (15 mg, 40,2 μ mol) y paladio (al 10% sobre carbono, 4 mg) en metanol (2 ml) durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite® y se concentró el filtrado a vacío, proporcionando el compuesto del ejemplo 43 (15 mg) en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros.

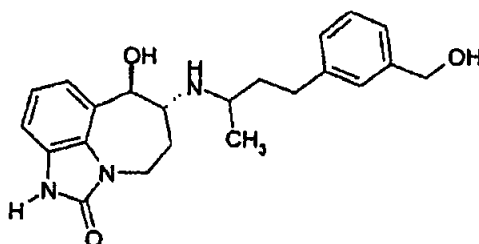
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
43	Mezcla de 4 diastereoisómeros	368,3	368,2	7,2	5,6

Ejemplo 43

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,20 (3H), 4,60-4,70 (1H), 6,58-6,70 (3H), 6,95-7,10 (3H), 7,15-7,22 (1H).

Ejemplo 44

7-Hidroxi-6-({3-[3-(hidroximetil)fenil]-1-metilpropil}amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*ik*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



- Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla del compuesto de la preparación 1 (100 mg, 0,4 mmol), trietilamina (0,1 ml, 0,6

mmol) y el compuesto de la preparación 34 (138 mg, 0,8 mmol) en metanol (3ml). Se añadió después borohidruro de sodio (44 mg, 1,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla con metanol (8 ml) y se añadió resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (3,5 g, preparada según J. Org. Chem. 1998, 63, 3471-3473). Se agitó la mezcla durante toda la noche y se separó la disolución por filtración. Se lavó la resina con metanol (100 ml) y se trató con amoníaco en metanol (2 N, 5 ml). Después de agitar durante 2 h, se separó la disolución por filtración y se lavó la resina con amoníaco en metanol (2 N, 2 x 5 ml). Se concentraron los lavados de metanol/amoníaco combinados a vacío, se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (1:1, 1,5 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21,4 mm, Gemini 5 µm, 20 ml/min) utilizando un gradiente de amoníaco acuoso al 0,1%:acetonitrilo (9:1):amoníaco acuoso al 0,1%:acetonitrilo (1:9) [1:0 a 0:1 de 0-20 min; 0:1 de 20-25 min]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el intermedio insaturado del compuesto del título (14 mg).

Se agitó una mezcla del intermedio insaturado del compuesto del título (14 mg, 0,04 mmol) y óxido de platino (IV) (1 mg) en agua (0,5 ml) y alcohol isopropílico (0,5 ml) en atmósfera de hidrógeno (413,7 kPa) durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de Arbocel®, lavando concienzudamente con alcohol isopropílico (0,5 ml), y se concentró el filtrado a vacío, proporcionando el compuesto del ejemplo 44 (10 mg).

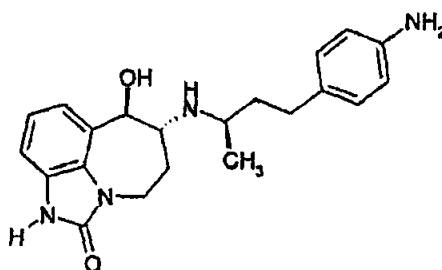
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
44	Mezcla de 4 diastereoisómeros	382,1	382,2	75,7	61,7

Ejemplo 44

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,20 (3H), 4,50-4,60 (2H), 4,63-4,66 (1H), 6,90-7,10 (3H), 7,11-7,25 (3H).

5 Ejemplo 45

6-([3-(4-Aminofenil)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona



Se circuló una disolución del compuesto de la preparación 67 (500 mg, 1,3 mmol) en metanol (5 ml) a través de un hidrogenador H-Cube (8 ml/min, 101,3 kPa, 55°C) utilizando un catalizador de paladio (al 10% sobre carbono). Se concentró la disolución a vacío, se disolvió el residuo en acetonitrilo (2 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21 mm, Gemini C18 5 μm, 25 ml/min) utilizando un gradiente de amoniaco acuoso al 1%:acetonitrilo [5:95 a 40:60 (de 0 a 6 min) a 98:2 (de 10 a 10,5 min)]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 45 (4 mg) en forma de

un enantiómero individual.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
45	Enantiómero individual	367,2	367,2	30,3	21

Ejemplo 45

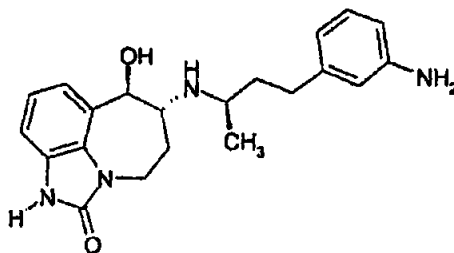
RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,97-1,00 (3H), 2,61-2,65 (1H), 2,98-3,01 (1H), 4,77-4,79 (1H), 6,42-6,45 (2H), 6,79-6,82 (2H), 6,82-6,84 (1H), 6,90-6,92 (1H), 7,03-7,05 (1H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 11,80 min.

Se preparó de modo similar:

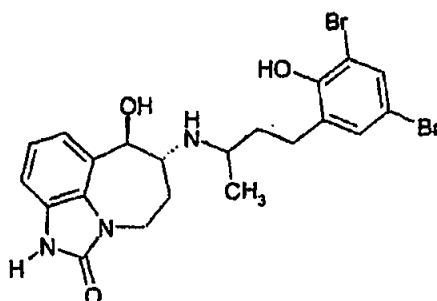
Ejemplo 46

6-[3-(3-Aminofenil)-1-metilpropil]amino-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM	Del compuesto de la preparación
46	Enantiómero individual	367,2	367,2	33,8	28,9	68

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 11,98 min.

Ejemplo 47**6-[[3-(3,5-Dibromo-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona**

- 5 Se añadió gota a gota el compuesto de la preparación 148 (3,6 g, 17,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 69 (2,1 g, 5,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y diclorometano (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h, antes de la adición de diclorometano (100 ml) y disolución acuosa saturada de
- 10 hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Después de agitar durante 10 min, se ajustó la disolución a pH 7 mediante la adición de ácido cítrico sólido y se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml). Se concentró la disolución a vacío y se añadió al residuo metanol (150 ml) y sílice (50 g). Se concentró la suspensión a vacío y se pasó la mezcla de sílice/producto a través
- 15 de un tapón de sílice, eluyendo con diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [4:1]. Se concentró el filtrado a vacío y se trituró el residuo con diclorometano (50 ml). Se añadió al residuo metanol (50 ml) y sílice (10 g), y se concentró la suspensión a vacío. Se purificó la mezcla de producto/sílice mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice Biotage™
- 20 65i) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [96:4 a 90:10]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron,

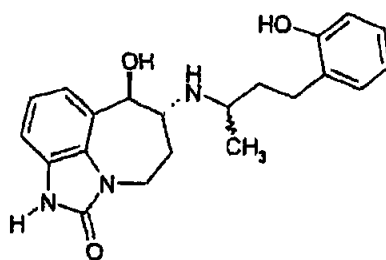
proporcionando el compuesto del ejemplo 48 (300 mg) en forma de un par de enantiómeros. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,8 min.

RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,99-1,02 (3H), 4,64-4,68 (1H), 6,85-6,87 (1H), 6,92-6,94 (1H), 7,15-7,17 (1H), 7,20-7,22 (1H), 7,42-7,43 (1H).

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
47	Segundo par de enantiómeros en eluir, procedimiento HPLC A	523,9	524,0	>200	>300

5 **Ejemplo 48**

Sal clorhidrato de 7-hidroxi-6-([3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona



Se añadió el compuesto de la preparación 41 (5,6 g, 33,8 mmol) a una
 10 mezcla del compuesto de la preparación 9 (7,2 g, 28,2 mmol) y trietilamina (1,2
 ml, 8,5 mmol) en metanol (40 ml), seguido de cianoborohidruro de sodio (2,7 g,
 42,3 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 18 h, antes de la
 adición de agua (3 ml), ácido cítrico (3,0 g) e hidrogenocarbonato de sodio (3,0
 g). Después de agitar durante 30 min, se concentró la disolución a vacío y se
 15 añadieron al residuo metanol (250 ml) y sílice. Se concentró la suspensión a
 vacío y se pasó la mezcla de sílice/producto a través de un tapón de sílice,

eluyendo con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [4:1]. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice Biotage™ 65M) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [95:5 a 93:7]. Se combinaron las

5 fracciones apropiadas, se concentraron, se disolvió el residuo en acetonitrilo (4 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 250 mm x 50 mm, Gemini C18, 10 μ m, 120 ml/min) utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (95:5) [90:10 a 50:50 (de 3 a 10

10 min) a 40:60 (de 18 a 20 min) a 5:95 (de 20 a 21 min)]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando la base libre del compuesto del ejemplo 48 (1,1 g) en forma de un enantiómero individual. Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dietiléter (1 M, 1,30 ml) a una disolución de la base libre del compuesto del ejemplo 48 (419 mg, 1,1 mmol) en

15 metanol (6 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1,5 h, se añadió dietiléter (34 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido resultante con dietiléter (2 x 40 ml) y se secó en estufa a vacío a 50°C, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto del ejemplo 48 (418 mg). Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 13,1 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
48	Enantiómero individual, sal HCl	368,1	368,2	1,0	1,9

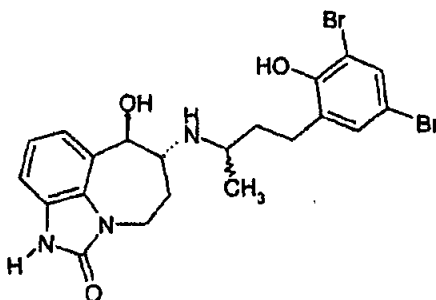
20 **Ejemplo 48**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,38-1,41 (3H), 2,01-2,17 (2H), 4,88-4,92 (1H), 6,74-

6,78 (2H), 6,99-7,04 (2H), 7,06-7,10 (2H), 7,25-7,29 (1H).

Ejemplo 49

6-[[3-(3,5-Dibromo-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona



5

Se añadió el compuesto de la preparación 70 (3,7 g, 11,0 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 9 (2,5 g, 9,8 mmol) y trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol) en metanol (15 ml), seguido de cianoborohidruro de sodio (0,9 g, 14,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 18 h, se enfrió y se inactivó con ácido cítrico. Se ajustó la mezcla a pH 7 mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio y se concentró a vacío. Se preabsorbió el residuo sobre sílice y se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [4:1]. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice Biotage™ 65i) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [97:3 a 94:6]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 49 (765 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,70 min.

10

15

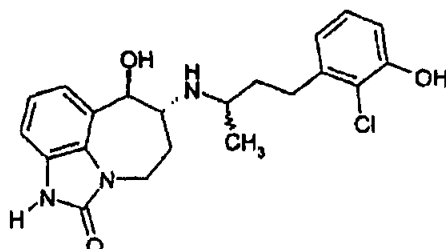
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
49	Enantiómero individual	N/A	N/A	1,6	2,3

Ejemplo 49

RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,97-1,00 (3H), 4,68-4,70 (1H), 6,85-6,87 (1H), 6,94-6,97 (1H), 7,17-7,19 (1H), 7,20-7,22 (1H), 7,40-7,41 (1H).

5 **Ejemplo 50**

6-{[3-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona



Se añadió trietilamina (0,05 ml, 0,4 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 9 (300 mg, 1,2 mmol) y el compuesto de la preparación 49 (280 mg, 1,4 mmol) en metanol (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (111 mg, 1,8 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Después de enfriar, se añadió ácido cítrico (500 mg) y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 h. Se añadió a la mezcla agua (0,2 ml), seguida de hidrogenocarbonato de sodio en exceso, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice Biotage™

- 40+M) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [96:4 a 89:11]. Se combinaron las fracciones apropiadas, se concentraron y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21,4 mm, Gemini C18, 5 μ m, 20 ml/min) utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (95:5) [90:10 a 78:22 (de 2 a 8 min) a 50:50 (de 15 a 20 min) a 5:95 (de 21 a 22 min)]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 50 (61 mg) en forma de un enantiómero individual.
- 10 Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 11,51 min.

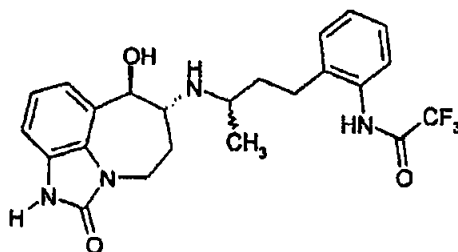
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
50	Enantiómero individual	402,3	402,2	1,7	1,3

Ejemplo 50

RMN-¹H (CD₃OD): 1,26-1,28 (3H), 1,78-1,85 (2H), 4,65-4,67 (1H), 6,73-6,76 (2H), 6,98-7,03 (2H), 7,04-7,07 (1H), 7,19-7,21 (1H).

Ejemplo 51

- 15 2,2,2-Trifluoro-N-{2-[3-{[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}acetamida



Se añadió trietilamina (0,04 ml, 0,4 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 9 (247 mg, 1,0 mmol) y el compuesto de la preparación 71 (250 mg, 1,0 mmol) en metanol (8 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (91 mg, 1,5 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Después de enfriar, se añadió ácido cítrico (500 mg) y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 h. Se añadió a la mezcla agua (0,2 ml), seguida de hidrogenocarbonato de sodio en exceso y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío, se preabsorbió el residuo sobre sílice (10 g) y se pasó a través de un tapón de sílice (10 g), eluyendo con diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [4:1]. Se concentró el filtrado a vacío, se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (9:1, 4 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21,4 mm, Gemini C18, 5 µm, 20 ml/min) utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoníaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoníaco acuoso al 0,1% (95:5) [90:10 a 80:20 (de 2 a 15 min) a 50:50 (de 24 a 26 min) a 5:95 (de 26 a 28 min)]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 51 (61 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,72 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
51	Enantiómero individual	N/A	N/A	3,6	11

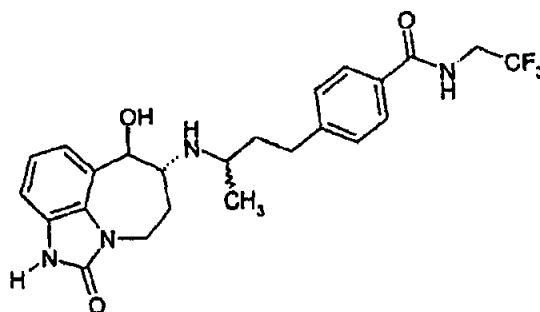
Ejemplo 51

164

RMN-¹H (CD₃OD): 1,15-1,17 (3H), 2,57-2,60 (2H), 4,64-4,66 (1H), 6,59-6,61 (1H), 6,67-6,69 (1H), 6,91-6,97 (2H), 6,99-7,01 (1H), 7,05-7,07 (1H), 7,20-7,22 (1H).

Ejemplo 52

5 4-[3-([7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-6-il]amino)butil-]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



Se añadió el compuesto de la preparación 89 (172 mg, 0,6 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 9 (293 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,4 mmol) en metanol (15 ml), seguido de cianoborohidruro de sodio (108 mg, 1,6 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 18 h. Después de enfriar, se inactivó la mezcla mediante la adición de agua (3 ml) y se añadió ácido cítrico, seguido de hidrogenocarbonato de sodio en exceso. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y después se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [3:1]. Se concentró el filtrado a vacío, se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (9:1, 6 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 250 mm x 50 mm, Gemini C18, 10 µm, 120 ml/min) utilizando un gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (95:5) [90:10 a 65:35 (de 2 a 5 min) a 50:50 (de 11 a 12 min) a 5:95 (de

205

14 a 15 min]]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 52 (120 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 13,47 min.

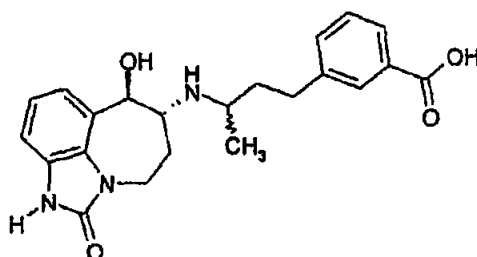
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
52	Enantiómero individual	477,1	477,2	7,7	38,4

Ejemplo 52

5 RMN-¹H (CD₃OD): 1,16-1,19 (3H), 2,75-2,79 (2H), 4,04-4,10 (2H), 4,63-4,65 (1H), 6,98-7,00 (1H), 7,01-7,03 (1H), 7,19-7,21 (1H), 7,30-7,33 (2H), 7,75-7,77 (2H).

Ejemplo 53

10 Ácido 3-[[3-[[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*k*][1]-benzacepin-6-il]amino}butil]benzoico



Se añadió el compuesto de la preparación 51 (250 mg, 1,3 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 9 (277 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en metanol (15 ml), seguido de cianoborohidruro de sodio (102 mg, 1,6 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 18 h. Después de enfriar, se inactivó la mezcla mediante la adición de agua (3 ml) y se añadió ácido cítrico, seguido de hidrogenocarbonato de sodio en exceso. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y después se pasó a

través de un tapón de sílice, eluyendo con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [3:1]. Se concentró el filtrado a vacío, se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (9:1, 6 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21 mm, 5 Gemini C18, 5 µm, 25 ml/min) utilizando un gradiente de amoniaco acuoso al 0,1%/acetonitrilo [5:95 a 20:80 (de 0 a 6 min) a 98:2 (de 8 a 8,5 min)]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 53 (72 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 8,11 min.

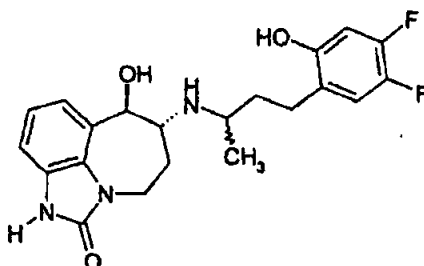
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
53	Enantiómero individual	396,1	396,2	167	78,8

10 **Ejemplo 53**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,38-1,40 (3H), 4,90-4,92 (2H), 7,00-7,02 (1H), 7,08-7,11 (1H), 7,27-7,33 (3H), 7,78-7,80 (1H), 7,84-7,86 (1H).

Ejemplo 54

15 **6-{[3-(4,5-Difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona**



Se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol) a una mezcla del compuesto

287

de la preparación 9 (445 mg, 1,7 mmol) y el compuesto de la preparación 52 (418 mg, 2,1 mmol) en metanol (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (164 mg, 2,6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 18 h. Después de enfriar, se añadió ácido cítrico (500 mg) y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 h. Se añadió a la mezcla agua (0,2 ml), seguida de hidrogenocarbonato de sodio en exceso, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío, se preabsorbió el residuo sobre sílice (10 g) y se pasó a través de un tapón de sílice (10 g), 10 eluyendo con diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [4:1]. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice Biotage™ 40+M) con elución en gradiente de diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [96:4 a 89:11]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del 15 ejemplo 54 (69 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 14,49 min.

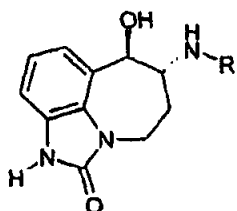
Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
54	Enantiómero individual	N/A	N/A		

Ejemplo 54

RMN-¹H (CD₃OD): 1,15-1,17 (3H), 1,70-1,76 (2H), 4,65-4,67 (1H), 6,58-6,60 (1H), 6,93-6,99 (2H), 7,02-7,04 (1H), 7,22-7,24 (1H).

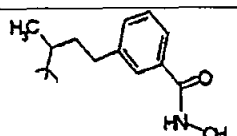
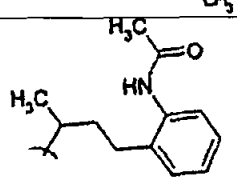
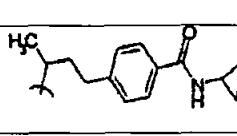
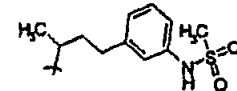
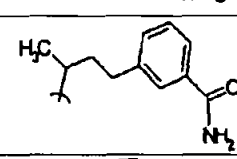
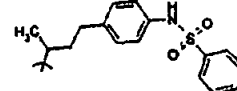
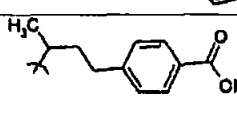
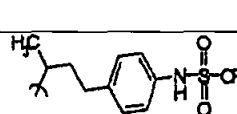
20 Se prepararon los siguientes mediante procedimientos similares a los utilizados para los ejemplos 48-54:

288



Ejemplo	R	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM	Del compuesto de la preparación
55		Enantiómero individual	436,3	436,1	4,3	2,7	53
56		Enantiómero individual	459,2	459,2	5,2	2,8	72
57		Enantiómero individual	N/A	N/A	6,1	7,1	73
58		Enantiómero individual	N/A	N/A	1,1	2,4	56
59		Enantiómero individual	N/A	N/A	10,4	12,1	74
60		Enantiómero individual	436,2	436,2	10,5	15,9	54
61		Enantiómero individual	423,2	423,2	12	12,5	75

229

62		Enantiómero individual	409,2	409,2	24,3	18,9	90
63		Enantiómero individual	409,2	409,2	39,2	40,8	76
64		Enantiómero individual	435,2	435,2	46,4	42,9	95
65		Enantiómero individual	445,2	445,2	74,7	31,5	77
66		Enantiómero individual	395,2	395,2	137	141	96
67		Enantiómero individual	507,1	507,2	156	N/A	101
68		Enantiómero individual	396,2	396,2	198	128	50
69		Enantiómero individual	499,1	499,2	234	50,3	102

Ejemplo 55

6-([3-(2,6-Dicloro-3-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,18-1,20 (3H), 4,67-4,69 (1H), 6,74-6,76 (1H), 6,99-7,01 (1H), 7,03-7,05 (1H), 7,08-7,10 (1H), 7,20-7,22 (1H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 11,28 min

Ejemplo 56

N-[2-[3-[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-6-il]amino]butil]fenil]etanosulfonamida

120

MH⁺ experimental 459,2, esperado 459,2.

RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,12 (3H), 1,28-1,31 (3H), 3,05-3,11 (2H), 4,15-4,19 (1H), 6,98-7,00 (1H), 7,06-7,08 (1H), 7,12-7,18 (2H), 7,24-7,26 (1H), 7,30-7,32(1H), 7,38-7,40 (1H).

5 Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,77 min.

Ejemplo 57

2,2,2-Trifluoro-N-{3-[3-{[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}acetamida

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,19 min.

10 **Ejemplo 58**

6-{[3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1H)-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 1,40-1,42 (3H), 2,05-2,11 (2H), 4,95-4,97 (1H), 6,83-6,87 (2H), 6,97-7,00 (1H), 7,03-7,05 (1H), 7,10-7,13 (1H), 7,30-7,32 (1H).

15 **Ejemplo 59**

2,2,2-Trifluoro-N-{4-[3-{[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}acetamida

RMN-¹H (CD₃OD): 1,09-1,12 (3H), 1,70-1,80 (2H), 4,61-4,63 (1H), 6,61-6,64 (2H), 6,88-6,91 (2H), 6,99-7,01 (1H), 7,03-7,05 (1H), 7,18-7,20 (1H).

20 Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 11,90 min.

Ejemplo 60

7-Hidroxi-6-{[3-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1H)-ona

25 RMN-¹H (CD₃OD): 1,14-1,16 (3H), 1,76-1,84 (2H), 4,64-4,66 (1H), 6,80-6,82 (1H), 6,99-7,01 (1H), 7,02-7,04 (1H), 7,20-7,23 (2H), 7,29-7,31 (1H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,50 min.

Ejemplo 61

N-{3-[3-{[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]-benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}propanamida

- 5 RMN-¹H (CD₃OD): 1,10-1,12 (3H), 1,17-1,20 (3H), 2,36-2,40 (2H), 4,62-4,64 (1H), 6,89-6,91 (1H), 6,99-7,01 (1H), 7,02-7,05 (1H), 7,17-7,20 (2H), 7,30-7,32 (1H), 7,40-7,42 (1H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,67 min.

Ejemplo 62

- 10 **3-[3-{[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzacepin-6-il]amino}butil]-N-metilbenzamida**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,16-1,18 (3H), 2,90-2,91 (3H), 4,63-4,65 (1H), 6,98-7,01 (1H), 7,03-7,06 (1H), 7,18-7,20 (1H), 7,32-7,37 (2H), 7,38-7,40 (1H), 7,65-7,67 (1H).

- 15 Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 11,40 min.

Ejemplo 63

N-{2-[3-{[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]-benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}acetamida

- 20 RMN-¹H (CD₃OD): 1,11-1,14 (3H), 2,07-2,09 (3H), 4,62-4,64 (1H), 6,99-7,01 (1H), 7,04-7,07 (1H), 7,15-7,22 (3H), 7,22-7,27 (2H).

Procedimiento HPLC A- tiempo de retención 11,46 min.

Ejemplo 64

N-Ciclopropil-4-[3-{[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzacepin-6-il]amino}butil]benzamida

- 25 RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,54-0,59 (2H), 0,62-0,66 (2H), 0,98-1,02 (3H),

3,00-3,03 (1H), 4,47-4,50 (1H), 6,81-6,83 (1H), 6,89-6,92 (1H), 7,01-7,04 (1H), 7,20-7,23 (2H), 7,67-7,70 (2H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 12,01 min.

Ejemplo 65

- 5 **N-{3-[3-{[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]-benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}metanosulfonamida**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,14-1,16 (3H), 2,90-2,92 (3H), 4,62-4,64 (1H), 6,97-7,01 (2H), 7,02-7,07 (2H), 7,09-7,11 (1H), 7,19-7,22 (2H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 10,00 min.

- 10 **Ejemplo 66**

3-[3-{[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzacepin-6-il]amino}butil]benzamida

RMN-¹H (CD₃OD): 1,37-1,39 (3H), 4,86-4,88 (1H), 7,00-7,02 (1H), 7,07-7,10 (1H), 7,26-7,31 (3H), 7,78-7,80 (1H), 7,85-7,86 (1H).

- 15 Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 8,02 min.

Ejemplo 67

N-{4-[3-{[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]-benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}bencenosulfonamida

- 20 RMN-¹H (CD₃OD): 1,06-1,09 (3H), 4,60-4,62 (1H), 6,96-7,00 (2H), 7,00-7,06 (4H), 7,18-7,20 (1H), 7,41-7,45 (2H), 7,49-7,51 (1H), 7,70-7,72 (2H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 11,41 min.

Ejemplo 68

Ácido 4-[3-{[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]-benzacepin-6-il]amino}butil]benzoico

- 25 RMN-¹H (CD₃OD): 1,25-1,27 (3H), 1,90-2,00 (2H), 4,78-4,80 (1H), 7,00-

7,02 (1H), 7,06-7,09 (1H), 7,20-7,24 (3H), 7,84-7,86 (2H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 8,02 min

Ejemplo 69

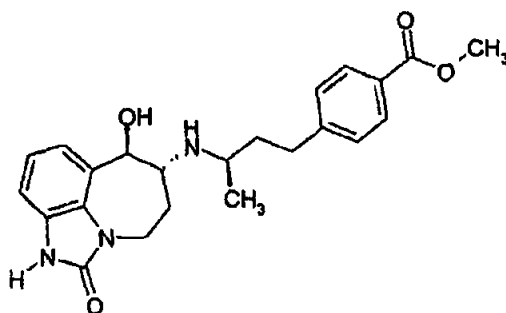
5 **1,1,1-Trifluoro-N-{4-[3-{[7-hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-
/k][1]benzacepin-6-il]amino}butil]fenil}metanosulfonamida**

RMN-¹H (CD₃OD): 1,36-1,38 (3H), 1,96-2,05 (2H), 4,80-4,82 (1H), 7,02-7,09 (5H), 7,09-7,12 (1H), 7,25-7,27 (1H).

Procedimiento HPLC A, tiempo de retención 9,92 min.

Ejemplo 70

10 **4-[3-{[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-
/k][1]benzacepin-6-il]amino}butil]benzoato de metilo**



Se añadió el compuesto de la preparación 97 (186 mg, 1,0 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 9 (207 mg, 0,8 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) en metanol (5 ml), seguido de cianoborohidruro de sodio (76 mg, 1,2 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 18 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio adicional (76 mg, 1,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante otros 18 días. Después de enfriar, se inactivó la mezcla mediante la adición de agua (3 ml) y se añadió ácido cítrico, seguido de hidrogenocarbonato de sodio en exceso. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró a vacío. Se

añadieron al residuo metanol (250 ml) y sílice y se concentró la mezcla a vacío. Se pasó la mezcla de producto/sílice a través de un tapón de sílice, eluyendo con diclorometano:2,5% de amoniaco en metanol [4:1]. Se concentró el filtrado a vacío, se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (9:1, 4 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 21,4 mm, Gemini C18, 5 µm, 20 ml/min) utilizando gradiente de acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (5:95):acetonitrilo:amoniaco acuoso al 0,1% (95:5) [90:10 a 78:22 (de 2 a 5 min) a 70:30 (de 16 a 18 min) a 5:95 (de 30 a 31 min)]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del ejemplo 70 (6 mg) en forma de un enantiómero individual. Procedimiento HPLC A, tiempo de retención A, 14,01 min.

Ejemplo	Comentario de estructura	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	CE ₅₀ bovina nM	CE ₅₀ porcina nM
70	Enantiómero individual	410,2	410,2	8,2	6,2

Ejemplo 70

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,00-1,03 (3H), 3,79-3,82 (3H), 4,48-4,50 (1H), 6,83-6,85 (1H), 6,88-6,91 (1H), 7,02-7,05 (1H), 7,30-7,33 (2H), 7,91-7,94 (2H).

Preparación 1

Sal clorhidrato de 6-amino-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepin-2(1H)-ona

Se añadió borohidruro de sodio (8,8 g, 232 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 2 (53,5 g, 211 mmol) en metanol (2.600 ml) a 0°C durante 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante

18 h, antes de la adición de ácido clorhídrico (2 N, 120 ml). Se concentró la mezcla a vacío y se recrystalizó el residuo con isopropanol:agua (3:1, 700 ml). Se lavó el sólido con dietiléter y se secó en una estufa a vacío durante toda la noche, proporcionando el compuesto del título (33,8 g).

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,00-2,10 (1H), 2,30-2,40 (1H), 3,60-3,70 (1H), 4,10-4,20 (1H), 4,85-4,95 (1H), 6,45-6,50 (1H), 6,90-6,95 (1H), 6,95-7,00 (1H), 7,15-7,20 (1H).

Preparación 2

Sal clorhidrato de 6-amino-5,6-dihidromidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-

- 10 2,7(1*H*,4*H*)-diona

Se agitó una mezcla del compuesto de la preparación 3 (35,3 g, 153 mmol) y paladio (al 10% sobre carbono, 11 g) y ácido clorhídrico concentrado (25,5 ml) en metanol (300 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (151,7 kPa) durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Arbocel®, lavando concienzudamente con metanol y agua, y asegurándose que el catalizador no se secaba. Se concentró el filtrado a vacío y se trituró el residuo con acetona, proporcionando el compuesto del título (30,0 g).

- 15 Arbocel®, lavando concienzudamente con metanol y agua, y asegurándose que el catalizador no se secaba. Se concentró el filtrado a vacío y se trituró el residuo con acetona, proporcionando el compuesto del título (30,0 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,20-2,30 (1H), 2,40-2,50 (1H), 3,70-3,80 (1H), 4,30-4,40 (1H), 4,60-4,70 (1H), 7,10-7,15 (1H), 7,25-7,30 (1H), 7,60-7,65 (1H).

- 20 Preparación 3

4,5-Dihidroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-2,6,7(1*H*)-triona 6-oxima

Se añadió *tert*-butilnitrilo (16 ml, 135 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 4 (10,3 g, 51 mmol) en ácido acético (150 ml), seguido de ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 33,4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y después se filtró. Se secó el

- 25 reacción a temperatura ambiente durante 3 h y después se filtró. Se secó el

material sólido en una estufa a vacío, proporcionando el compuesto del título (10,0 g).

MH⁺ experimental: 232,1, esperado: 232,1.

Preparación 4

5 5,6-Dihidroimidazo[4,5,1-*j*k][1]benzacepin-2,7(1*H*,4*H*)-diona

Se añadió cloruro de tionilo (30 ml, 0,4 mol) a una disolución del compuesto de la preparación 5 (45,0 g, 0,2 mol) en diclorometano (150 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío y se añadieron en porciones al residuo diclorometano (1.000 ml) y cloruro de aluminio (84,0 g, 0,6 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h y después se concentró a vacío. Se añadió al residuo agua con hielo (2.000 ml) y ácido clorhídrico concentrado (50 ml), seguido de agua con hielo adicional (2.000 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua (4 x 250 ml) y se disolvió en una disolución de hidróxido de sodio (1 N, 600 ml). Se lavó la disolución con diclorometano (2 x 150 ml) y ciclohexano (150 ml) y se ajustó a pH 10 mediante la adición de hielo seco. Se recogió el material sólido mediante filtración, se lavó con agua (3 x 50 mg) y se secó durante toda la noche a 40°C, proporcionando el compuesto del título (30,0 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,03-2,11 (2H), 2,90-3,00 (2H), 3,85-3,95 (2H), 7,02-7,10 (1H), 7,17-7,24 (1H), 7,50-7,58 (1H).

Preparación 5

Ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)butanoico

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (75 ml) a una disolución del

compuesto de la preparación 6 (152,0 g, 0,6 mol) en tetrahidrofurano (600 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y después se vertió en agua (700 ml). Se filtró la mezcla, se lavó concienzudamente con agua (750 ml) y se secó el material sólido durante toda la noche a 40°C, proporcionando el compuesto del título (155,5 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,80-1,89 (2H), 2,20-2,25 (2H), 3,74-3,82 (2H), 6,96-7,01 (3H), 7,05-7,10 (1H).

Preparación 6

Ácido 4-(3-isopropenil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)butanoico

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 15% p/p, 500 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 7 (223,8 g, 0,7 mol) en tetrahidrofurano (500 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se eliminó el tetrahidrofurano mediante destilación a vacío (38°C) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 400 ml) y ciclohexano (2 x 300 ml). Se añadió ácido acético glacial (250 ml) a la fase acuosa y se enfrió la disolución a 2°C. Después de agitar durante 30 min, se recogió el producto mediante filtración, lavando concienzudamente con agua (3 x 250 ml) a 2°C. Se secó el sólido durante toda la noche a 40°C, proporcionando el compuesto del título (307,5 g). MH⁺ experimental: 261,2; esperado: 261,1.

Preparación 7

4-(3-Isopropenil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)butanoato de etilo

Se calentó a reflujo durante 18 h una mezcla del compuesto de la preparación 8 (114,0 g, 0,7 mol), carbonato de potasio (136 mg, 1 mol) y el compuesto de la preparación 166 (167,4 g, 0,9 mol) en acetona (500 ml). Se

258

enfrió después la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró, lavando concienzudamente con acetona (250 ml). Se concentró el filtrado a vacío y se secó el residuo durante toda la noche a 40°C, proporcionando el compuesto del título (223,8 g).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,10-1,20 (3H), 2,10-2,15 (3H), 3,95-4,07 (2H), 5,10-5,12 (1H), 5,35-5,39 (1H), 7,00-7,10 (3H), 7,20-7,26 (1H).

Preparación 8

1-Isopropenil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

10 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,5 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 140 (98,0 g, 0,9 mol) en xileno (420 ml) a 120°C, seguido del compuesto de la preparación 141 (130,0 g, 1,0 mol), añadido durante 30 min. Se calentó la mezcla de reacción a 150°C utilizando un aparato de Dean-Stark durante 60 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se aisló el producto sólido mediante filtración, lavando con xileno frío
15 (250 ml), y se secó en una estufa a vacío, proporcionando el compuesto del título (208,4 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,08-2,11 (3H), 5,05-5,11 (1H), 5,34-5,37 (1H), 6,98-7,01 (3H), 7,01-7,06 (1H), 10,90-11,00 (1H).

Preparación 9

20 **Sal clorhidrato de (6R,7R)-6-amino-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-k][1]benzacepin-2(1H)-ona**

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 1,25 ml) al compuesto de la preparación 10 (160 mg, 0,5 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla a vacío y se añadió al residuo
25 dioxano (10 ml). Se reconcentró la disolución a vacío, proporcionando el

compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (135 mg).

RMN-¹H (CD₃OD): 2,07-2,13 (1H), 2,41-2,44 (1H), 3,50-3,54 (1H), 3,78-3,82 (1H), 4,20-4,26 (1H), 7,01-7,04 (1H), 7,10-7,14 (1H), 7,35-7,37 (1H).

Síntesis alternativa

- 5 Se purgó con nitrógeno (x3) una mezcla del compuesto de la preparación 3 (11,0 g, 48 mmol), dímero rodio cloro(norbornadieno) (55 mg, 0,1 mmol) y 1-[(S)-ferrocenil-2-(R)-etil-1-dimetilamino)fenil]-(S)-fosfino-1'-d ciclohexilfosfinoferroceno (Solvias AG) (187 mg, 0,3 mmol) en metanol (165 ml) y agua (11 ml), y se calentó a 80°C en atmósfera de hidrógeno (137,9 KPa)
- 10 durante 16 h. Se filtró la mezcla, lavando concienzudamente con metanol, y se concentró el filtrado a vacío. Se añadió al residuo cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 14 ml). Se concentró la disolución a vacío y se purificó el residuo mediante destilación azeotrópica con isopropanol (2 x 50 ml). Se recristalizó el residuo con isopropanol:agua (6:1, 150 ml) y de nuevo con isopropanol:agua
- 15 (6:1, 80 ml), proporcionando el compuesto del título (6,5 g) en forma de la sal clorhidrato.

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,96-2,05 (1H), 2,30-2,38 (1H), 3,60-3,68 (1H), 4,08-4,15 (1H), 4,82-4,88 (1H), 6,45-6,50 (1H), 6,90-6,93 (1H), 6,97-7,01 (1H), 7,15-7,18 (1H).

20 Preparación 10

[(6R,7R)-7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-jk][1]-benzacepin-6-il]carbamato de terc-butilo

- Se disolvió el compuesto de la preparación 11 (500 mg, 1,6 mmol) en isopropanol que contenía 0,1% de dietilamina (100 ml) con calentamiento y
- 25 sonicación. Se purificó la disolución mediante cromatografía en fluido

supercrítico (Berger Multigram III, columna de 250 x 30 mm, Chiralcel OJ-H, 5 µm, 35°C, 180 ml/min) utilizando dióxido de carbono supercrítico/isopropanol que contiene 0,1% de dietilamina [85:15] como fase móvil. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma del enantiómero deseado, que se utilizó directamente.

Preparación 11

[7-Hidroxi-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahidroimidazo[4,5,1-*k*][1]benzacepin-6- il]carbamato de *terc*-butilo

Se añadió trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 1 (1,0 g, 3,9 mmol) en metanol (20 ml), seguida del compuesto de la preparación 142 (1,71 g, 7,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, se concentró a vacío y se añadió al residuo diclorometano (50 ml). Se lavó la disolución con agua (50 ml), se recogió el precipitado mediante filtración y se secó en una estufa a vacío, proporcionando el compuesto del título (500 mg), que se utilizó directamente.

Preparación 12

4-[4-(Ciclopropilmetoxi)fenil]butan-2-ona

Se añadió carbonato de cesio (20,0 g, 61,0 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 106 (5,0 g, 31 mmol) en acetona (75 ml), seguido del compuesto de la preparación 107 (5,9 ml, 61 mmol) y yoduro de sodio (0,46 g, 31,0 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 24 h, se concentró a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (75 ml) y agua (100 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (75 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando el

compuesto del título (5,7 g), que se utilizó directamente para la aminación reductora con el compuesto de la preparación 1.

Preparación 13

4-(2-Hidroxifenil)-4-metilpentan-2-ona

- 5 Se añadió gota a gota metil-litio (1,6 M en dietiléter, 1,8 ml, 2,8 mmol) durante 5 min a una disolución del compuesto de la preparación 14 (222 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a -60°C y en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -60°C durante 30 min, se inactivó con etanol (0,2 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Se
- 10 repartió la mezcla entre agua y dietiléter y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (130 mg).

(M-H⁺)⁻ experimental: 191,3, esperado: 191,1.

Preparación 14

2-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenol

- 15 Se calentó a 85°C durante 18 h una disolución del compuesto de la preparación 15 (950 mg, 5,4 mmol) en morfolina (30 ml). Se añadió a la mezcla de reacción agua (5 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa a vacío, proporcionando el compuesto del
- 20 título (1,22 g).

MH⁺ experimental: 264,0, esperado: 264,2.

Preparación 15

4,4-Dimetilcroman-2-ona

- 25 Se añadió cloruro de aluminio (2,3 g, 17,2 mmol) durante 5 min a una disolución de la preparación 105 (2,0 g, 11,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml),

y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 60 h. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se concentró la disolución a vacío. Se repartió el residuo entre agua y diclorometano y se separaron las dos fases. Se lavó adicionalmente la fase orgánica con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 40 M) con elución en gradiente de ciclohexano:diclorometano [3:1 a 1:3]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (1,4 g).

10 MH^+ experimental: 177,2, esperado: 177,1.

Preparación 16

4-(3-Cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 33 ml) durante 10 min a una disolución del compuesto de la preparación 108 (17,5 g, 112,0 mmol) en acetona (49 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 60 min y después a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió a la mezcla agua (500 ml) y se extrajo la disolución con diclorometano (100 ml). Se acidificó la fase acuosa con una disolución acuosa de ácido cítrico en exceso y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se lavó el sólido con agua (100 ml), disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), disolución acuosa de metabisulfito de sodio (100 ml) y agua adicional (3 x 100 ml) y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título (20 g).

RMN- ^1H (CDCl_3): 2,39-2,41 (3H), 6,78-6,93 (2H), 7,34-7,38 (1H), 7,41-7,46 (1H), 7,77-7,83 (1H).

25 **Preparación 17**

4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 1,9 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 110 (900 mg, 6,4 mmol) en acetona (20 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (50 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (4 M) y se extrajo la disolución con diclorometano (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml), disolución acuosa saturada de metabisulfito de sodio (30 ml) y agua adicional (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (900 mg).

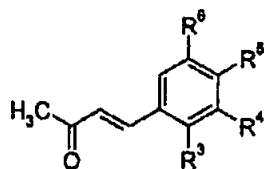
RMN-¹H (CD₃OD): 2,31-2,34 (3H), 6,76-6,83 (2H), 6,92-6,99 (1H), 7,24-7,28 (1H), 7,82-7,88 (1H).

Preparación 18**4-(4,5-Difluoro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona**

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 6,6 ml, 33,2 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 60 (3,5 g, 22,0 mmol) en acetona (50 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con agua (200 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (4 M). Se extrajo la mezcla con dietiléter (3 x 300 ml), se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (2,9 g).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,39-2,43 (3H), 6,81-6,89 (1H), 7,25-7,31 (2H), 7,67-7,77 (1H).

Se prepararon de modo similar:



Preparación	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	Del compuesto de la preparación
19	H	CF ₃	OH	H	N/A		157
20	OH	OCH ₃	H	H	193,1	193,1	111
21	OH	F	H	F	196,9	197,0	113
22	OH	H	H	CN	N/A		59
23	OH	CH ₃	H	H	N/A		119
24	OCH ₃	H	H	H	N/A		121
25	OH	H	H	OCH ₃	N/A		122
26	H	H	F	H	N/A		124
27	OH	H	F	H	N/A		125
28	OH	Cl	H	Cl	230,9	231,1	126
29	OH	H	Cl	H	194,9	195,0	127
30	OH	Cl	H	F	212,9	213,0	128
31	OH	F	H	H	181,1	181,1	129
32	OH	H	H	CF ₃	N/A		61
33	F	H	H	H	164,9	165,2	138
34	H	CH ₂ OH	H	H	N/A		172

Preparación 19

4-[4-Hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]but-3-en-2-ona

RMN-¹H (CDCl₃): 2,29-2,31 (3H), 6,60-6,64 (1H), 6,99-7,01 (1H), 7,43-

245

7,46 (1H), 7,59-7,61 (1H), 7,70-7,72 (1H).

Preparación 22

4-Hidroxi-3-[3-oxobut-1-en-1-il]benzonitrilo

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,31-2,33 (3H), 6,97-7,10 (2H), 7,60-7,70 (2H),
8,09-8,11 (1H).

Preparación 23

4-(2-Hidroxi-3-metilfenil)but-3-en-2-ona

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,14-2,20 (3H), 2,25-2,32 (3H), 6,69-6,80 (2H),
7,11-7,17 (1H), 7,41-7,47 (1H), 7,88-7,94 (1H).

10 **Preparación 24**

4-(2-Metoxifenil)but-3-en-2-ona

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,28-2,30 (3H), 3,83-3,86 (3H), 6,78-6,84 (1H),
6,95-7,00 (1H), 7,05-7,09 (1H), 7,37-7,43 (1H), 7,64-7,69 (1H), 7,74-7,80 (1H).

Preparación 25

15 **4-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona**

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,27-2,29 (3H), 3,68-3,71 (3H), 6,80-6,86 (3H),
7,11-7,15 (1H), 7,72-7,78 (1H).

Preparación 26

4-(4-Fluorofenil)but-3-en-2-ona

20 RMN-¹H (CD₃OD): 2,33-2,34 (3H), 7,10-7,15 (3H), 7,61-7,68 (3H).

Preparación 27

4-(4-Fluoro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona

RMN-¹H (CD₃OD): 2,37-2,39 (3H), 6,56-6,64 (2H), 6,79-6,82 (1H), 7,55-
7,60 (1H), 7,82-7,85 (1H).

25 **Preparación 32**

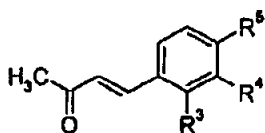
4-[2-Hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]but-3-en-2-ona

RMN-¹H (CDCl₃): 2,44-2,47 (3H), 7,02-7,06 (1H), 7,13-7,19 (1H), 7,47-7,52 (1H), 7,70-7,73 (1H), 7,78-7,84 (1H).

Preparación 35**5 4-(4-Nitrofenil)but-3-en-2-ona**

- Se añadió el compuesto de la preparación 150 (8,4 g, 26,5 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 145 (2,0 g, 13,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h y después se enfrió y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con dietiléter y después
- 10 se cargó sobre un tapón de sílice y se eluyó con dietiléter. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, y se purificó adicionalmente el residuo utilizando un tapón de sílice, eluyendo con dietiléter. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (2,4 g).
- 15 RMN-¹H (CDCl₃): 2,39-2,41 (3H), 6,78-6,80 (1H), 7,48-7,50 (1H), 7,65-7,67 (2H), 8,20-8,22.

Se prepararon de modo similar:



Preparación	R ³	R ⁴	R ⁵	MH ⁺ exp.	MH ⁺ esp.	Del compuesto de la preparación
36	CH ₃	H	H	160,9	161,1	115
37	H	NO ₂	H	N/A		146

38	NO ₂	H	H	N/A		151
39	H	H	CO ₂ H	N/A		153
40	H	CO ₂ H	H	N/A		154

Preparación 37**4-(3-Nitrofenil)but-3-en-2-ona**

RMN-¹H (CDCl₃): 2,39-2,41 (3H), 6,78-6,82 (1H), 7,56-7,59 (1H), 7,66-7,68 (1H), 7,80-7,82 (1H), 8,18-8,21 (1H), 8,38-8,40 (1H).

5 Preparación 38**4-(2-Nitrofenil)but-3-en-2-ona**

RMN-¹H (CDCl₃): 2,40-2,41 (3H), 6,56-6,60 (1H), 7,42-7,46 (1H), 7,57-7,60 (1H), 7,62-7,65 (1H), 7,97-8,00 (1H), 8,02-8,04 (1H).

Preparación 39**10 Ácido 4-[3-oxobut-1-en-1-il]benzoico**

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,17-2,19 (3H), 6,85-6,88 (1H), 7,61-7,64 (1H), 7,79-7,81 (2H), 7,91-7,93 (2H).

Preparación 40**Ácido 3-[3-oxobut-1-en-1-il]benzoico**

15 RMN-¹H (CD₃OD): 2,39-2,41 (3H), 6,80-6,83 (1H), 7,51-7,54 (2H), 7,66-7,69 (1H), 7,85-7,87 (1H), 8,06-8,08 (1H), 8,23-8,25 (1H).

Preparación 41**4-(2-Hidroxifenil)butan-2-ona**

20 Se agitó una suspensión de paladio (al 5% sobre alúmina, 5,0 g, 47,0 mmol) en acetato de etilo (500 ml) en atmósfera de hidrógeno (413,7 kPa) durante 40 min. Se añadió a esta suspensión el compuesto de la preparación 100 (50,0 g, 308 mmol) y se hidrogenó la mezcla de reacción a 103,4 kPa

durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, 1 kg), eluyendo con diclorometano. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, y se trituró el residuo con dietiléter/pentano, proporcionando el
5 compuesto del título PF-01896702-00 (10,3 g).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,18-2,19 (3H), 2,80-2,95 (4H), 6,75-6,85 (2H), 7,00-7,11 (2H).

Preparación 42

4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)butan-2-ona

10 Se agitó una mezcla del compuesto de la preparación 17 (2,1 g, 11,4 mmol) y paladio (al 2% en peso en carbonato de estroncio, 800 mg) en acetato de etilo (40 ml) en atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla a través de Arbocel® y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo:ciclohexano [20:80, 20 ml] y
15 se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 40 M) con elución en gradiente de acetato de etilo:ciclohexano [20:80 a 30:70]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (1,2 g).

RMN-¹H (CD₃OD): 1,46-1,51 (3H), 1,70-1,80 (1H), 1,90-2,00 (1H), 2,58-
20 2,62 (1H), 2,85-2,95 (1H), 6,72-6,80 (3H).

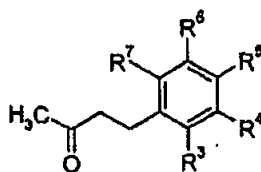
Preparación 43

4-(2-Metilfenil)butan-2-ona

Se agitó una mezcla del compuesto de la preparación 36 (840 mg, 5,2 mmol) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (242 mg, 0,3 mmol) en acetato de etilo
25 (25 ml) en atmósfera de hidrógeno (506,6 kPa) a 40°C durante 60 h. Se

concentró la mezcla a vacío y se añadió al residuo acetato de etilo:ciclohexano [1:3, 30 ml]. Se cargó la disolución sobre un tapón de sílice y se eluyó con acetato de etilo:ciclohexano [1:3, 300 ml]. Se concentró el filtrado a vacío, proporcionando el compuesto del título (556 mg).

- 5 Se prepararon los siguientes mediante procedimientos similares a las preparaciones 41-43



Preparación	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Del compuesto de la preparación
44	H	H	CF ₃	H	H	120
45	Cl	H	Cl	H	H	130
46	H	CF ₃	H	H	H	131
47	Cl	H	H	H	F	134
48	OH	F	H	F	H	21
49	Cl	OH	H	H	H	98
50	H	H	CO ₂ H	H	H	39
51	H	CO ₂ H	H	H	H	40
52	OH	H	F	F	H	18
53	Cl	OH	H	H	Cl	99
54	H	CF ₃	OH	H	H	19

Preparación 44

4-[4-(Trifluorometil)fenil]butan-2-ona

- 10 RMN-¹H (CD₃OD): 2,08-2,12 (3H), 2,79-2,84 (2H), 2,87-2,92 (2H), 7,34-7,38 (1H), 7,49-7,54 (1H).

Preparación 45**4-(2,4-Diclorofenil)butan-2-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 2,10-2,12 (3H), 2,74-2,79 (2H), 2,88-2,93 (2H), 7,18-7,21 (1H), 7,23-7,27 (1H), 7,36-7,38 (1H).

5 Preparación 46**4-[3-(Trifluorometil)fenil]butan-2-ona**

RMN-¹H (CDCl₃): 2,14-2,16 (3H), 2,76-2,82 (2H), 2,92-2,98 (2H), 7,35-7,41 (2H), 7,42-7,48 (2H).

Preparación 47**10 4-(2-Cloro-6-fluorofenil)butan-2-ona**

RMN-¹H (CD₃OD): 2,15-2,17 (3H), 2,70-2,76 (2H), 2,98-3,04 (2H), 7,01-7,07 (1H), 7,19-7,23 (2H).

Preparación 49**4-(2-Cloro-3-hidroxifenil)butan-2-ona**

15 RMN-¹H (CDCl₃): 2,11-2,13 (3H), 2,70-2,73 (2H), 2,95-2,99 (2H), 6,78-6,80 (1H), 6,87-6,89 (1H), 7,05-7,07 (1H).

Preparación 50**Ácido 4-(3-oxobutil)benzoico**

20 RMN-¹H (CD₃OD): 2,16-2,18 (3H), 2,80-2,83 (2H), 2,89-2,92 (2H), 7,30-7,32 (2H), 7,90-7,93 (2H).

Preparación 51**Ácido 3-(3-oxobutil)benzoico**

RMN-¹H (CDCl₃): 2,16-2,18 (3H), 2,79-2,82 (2H), 2,95-2,98 (2H), 7,38-7,40 (1H), 7,41-7,44 (1H), 7,94-7,96 (2H).

25 Preparación 52

4-(4,5-Difluoro-2-hidroxifenil)butan-2-ona

RMN-¹H (CDCl₃): 2,20-2,22 (3H), 2,74-2,77 (2H), 2,87-2,89 (2H), 6,70-6,73 (1H), 6,79-6,82 (1H).

Preparación 535 **4-(2,6-Dicloro-3-hidroxifenil)butan-2-ona**

MH⁺ experimental: 233,2, esperado 233,0.

Preparación 54**4-[4-Hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]butan-2-ona**

10 RMN-¹H (CDCl₃): 2,17-2,19 (3H), 2,76-2,79 (2H), 2,81-2,83 (2H), 6,80-6,82 (1H), 7,18-7,21 (1H), 7,29-7,31 (1H).

Preparación 55**4-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)butan-2-ona**

Se añadió gota a gota el compuesto de la preparación 118 (116 mg, 1,7 mmol) en tolueno (2 ml) a una mezcla del compuesto de la preparación 117
15 (442 mg, 3,6 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (conc., 0,9 ml) en tolueno (4 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h y después se repartió entre agua y dietiléter. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se purificó
20 el residuo mediante cromatografía en columna (cartucho Isolute, 5 g) con elución en gradiente de ciclohexano:diclorometano [3:1 a 0:1]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (128 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,09-2,10 (3H), 2,18-2,20 (6H), 2,61-2,72 (4H), 4,61-4,62 (1H), 6,78-6,79 (2H).

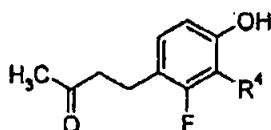
25 **Preparación 56**

4-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)butan-2-ona

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,1 ml, 21,6 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 156 (5,8 g, 51,9 mmol) en tolueno (25 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota a la mezcla el compuesto de la preparación 118 (3,0 g, 43,2 mmol) en tolueno (5 ml) durante 1,5 h, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h adicionales. Se añadió a la mezcla agua (25 ml) y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo:ciclohexano [10:90, 5 ml] y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 40 M) con elución en gradiente de acetato de etilo:ciclohexano [5:95 a 20:80]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (747 mg).

RMN-¹H (CD₃OD): 2,10-2,12 (3H), 2,75-2,78 (4H), 6,77-6,80 (2H), 6,84-6,86 (1H).

Se prepararon de modo similar:



Preparación	R ⁴	Del compuesto de la preparación
57	F	163
58	H	164

Preparación 57

4-(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)butan-2-ona

RMN-¹H (CDCl₃): 2,15-2,18 (3H), 2,70-2,73 (2H), 2,82-2,85 (2H), 6,65-6,69 (1H), 6,80-6,84 (1H).

Preparación 58**4-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)butan-2-ona**

RMN-¹H (CDCl₃): 2,16-2,18 (3H), 2,71-2,75 (2H), 2,80-2,84 (2H), 6,50-6,54 (2H), 6,98-7,01 (1H).

5 **Preparación 59****3-Formil-4-hidroxibenzonitrilo**

Se añadió lentamente n-butil-litio (1,6 M, 16,2 ml) mediante jeringuilla a una disolución del compuesto de la preparación 123 (2,5 g, 13,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -78°C y en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min antes de la adición de *N,N*-dimetilformamida (2,1 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante toda la noche y después se diluyó con agua (100 ml). Se concentró la mezcla a vacío y se acidificó el residuo mediante la adición de ácido clorhídrico (2 M). Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título (1,13 g).

RMN-¹H (CDCl₃): 7,02-7,17 (1H), 7,69-7,98 (2H), 9,86-9,97 (1H).

Preparación 60**4,5-Difluoro-2-hidroxibenzaldehído**

Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 30,7 ml, 49,0 mmol) mediante jeringuilla a una disolución del compuesto de la preparación 132 (5,0 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 min, antes de la adición de *N,N*-dimetilformamida (3,9 ml, 50 mmol). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18h. Se añadió a la mezcla agua (200 ml) y se concentró la disolución a vacío. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico en

exceso (2 M) y se extrajo con dietiléter (2 x 300 ml). Se secaron los extractos combinados (MgSO_4) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (3,0 g).

RMN- ^1H (CDCl_3): 6,77-6,83 (1H), 7,34-7,40 (1H), 9,77-9,79 (1H).

5 Se preparó de modo similar:

Preparación 61

2-Hidroxi-5-trifluorometilbenzaldehído

A partir del compuesto de la preparación 133.

10 RMN- ^1H (CDCl_3): 6,87-6,93 (1H), 7,09-7,13 (1H), 7,48-7,53 (1H), 9,94-9,97 (1H).

Preparación 62

N-[2-(3-Oxobutil)fenil]metanosulfonamida

Se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,4 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 64 (200 mg, 0,7 mmol), acetato de paladio (II) (10% en moles, 15 mg, 0,07 mmol) y cloruro de litio (28,5 mg, 0,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno y se desgasificó, antes de la adición del compuesto de la preparación 139 (0,2 ml, 2,4 mmol). Se calentó después la mezcla de reacción en un horno microondas (300 W) a 120°C durante 20 min. Se concentró la mezcla a vacío y se añadió al residuo agua (10 ml). Se extrajo la disolución con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos combinados con ácido clorhídrico (0,1 M) y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (cartucho Biotage™ 40S, acondicionado con ciclohexano:acetato de etilo [88:12]) con elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo [88:12 a

15

20

25

205

0:100]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (160 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,12-2,15 (3H), 2,84-2,93 (4H), 3,02-3,06 (3H), 7,12-7,18 (1H), 7,19-7,25 (1H), 7,45-7,49 (1H), 8,24-8,33 (1H).

5 Se preparó de modo similar:

Preparación 63

4-(3-Hidroxifenil)butan-2-ona

A partir del compuesto de la preparación 165.

10 RMN-¹H (CDCl₃): 2,17-2,19 (3H), 2,75-2,79 (2H), 2,81-2,85 (2H), 6,65-6,68 (2H), 6,76-6,78 (1H), 7,13-7,16 (1H).

Preparación 64

N-(2-Yodofenil)metanosulfonamida

15 Se añadió gota a gota el compuesto de la preparación 174 (0,7 ml, 8,7 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 135 (1,0 g, 5,8 mmol) en piridina (8 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío y se añadió al residuo agua. Se extrajo la disolución con diclorometano y se acidificó el extracto orgánico con ácido clorhídrico (2 M), se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se añadió al residuo diclorometano (4 ml), se
20 eliminó el sobrenadante líquido y se separó en fases con ciclohexano, a partir del que cristalizó un sólido durante toda la noche. Se filtró el sólido cristalino y se secó, proporcionando el compuesto del título (1,2 g).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,98-3,02 (3H), 6,91-6,96 (1H), 7,35-7,42 (1H), 7,63-7,67 (1H), 7,80-7,85 (1H).

25 **Preparación 65**

N-{2-[3-Oxobut-1-en-1-il]fenil}metanosulfonamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (10% en moles, 874 mg, 3,9 mmol), el compuesto de la preparación 118 (0,5 ml, 5,8 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (1,08 g, 3,9 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (818 mg, 9,7 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 64 (1,2 g, 3,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (24 ml). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se calentó la mezcla a 60°C durante 2 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió a la mezcla agua (50 ml) y se extrajo la disolución con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se concentraron los extractos combinados a vacío, proporcionando el producto bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, 20 g, acondicionada con diclorometano) con elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo [80:20 a 0:100]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (514 mg).

(M-H⁺)⁻ experimental: 237,9, esperado: 238,1.

Preparación 66**4-(2-Isopropoxifenil)butan-2-ona**

Se añadieron carbonato de cesio (126,0 g, 386,0 mmol) y el compuesto de la preparación 167 (38,5 ml, 386 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 41 (31,7 g, 193 mmol) en acetona (750 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 55°C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (700 ml) y acetato de etilo (600 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (600 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (500 ml) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (41,0 g).

257

RMN-¹H (CDCl₃): 1,23-1,30 (6H), 2,09-2,10 (3H), 2,61-2,68 (2H), 2,90-2,98 (2H), 4,50-4,60 (1H), 6,78-6,82 (2H), 7,09-7,15 (2H).

Preparación 67

7-Hidroxi-6-([1-metil-3-(4-nitrofenil)propil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-

imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona

Se añadió trietilamina (0,05 ml, 0,4 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 9 (300 mg, 1,2 mmol) y el compuesto de la preparación 35 (269 mg, 1,4 mmol) en metanol (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (111 mg, 1,8 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 días. Después de enfriar, se añadió ácido cítrico (500 mg) y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 h. Se añadió a la mezcla agua (0,2 ml), seguida de hidrogenocarbonato de sodio en exceso, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío, se preabsorbió el residuo sobre sílice (10 g) y se pasó a través de un tapón de sílice (10 g), eluyendo con diclorometano:2,5% de amoníaco en metanol [4:1]. Se concentró el filtrado a vacío, se lavó el residuo con tolueno y se secó, proporcionando el compuesto del título (600 mg), que se utilizó directamente.

Se preparó de modo similar:

Preparación 68

7-Hidroxi-6-([1-metil-3-(3-nitrofenil)propil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona

A partir del compuesto de la preparación 37. Se utilizó directamente el compuesto del título en la siguiente etapa de reacción.

Preparación 69

7-Hidroxi-6-[[3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5,1-*j*]*k*]benzacepin-2(1*H*)-ona

Se añadió el compuesto de la preparación 1 (10,1 g, 39,4 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 100 (7,1 g, 43,3 mmol) en metanol (200 ml), seguido de trietilamina (1,7 ml, 11,8 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (6,2 g, 98,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 h. Se inactivó la mezcla con agua (10 ml) y se concentró a vacío. Se destiló azeotrópicamente el residuo con metanol y se concentró la disolución a vacío, proporcionando el compuesto del título (22,5 g) en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros.

MH⁺ experimental: 368,1, esperado: 368,2.

Preparación 70

4-(3,5-Dibromo-2-hidroxifenil)butan-2-ona

Se añadió gota a gota el compuesto de la preparación 148 (4,3 g, 24,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 41 (2,0 g, 12,2 mmol) en diclorometano (70 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, antes de la adición de diclorometano (100 ml). Se lavó la disolución con agua (3 x 100 ml) y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el residuo en acetato de etilo:ciclohexano [5:95] y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice Biotage™ 65i) con elución en gradiente de acetato de etilo:ciclohexano [2:98 a 20:80]. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (3,7 g).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,18-2,20 (3H), 2,77-2,80 (2H), 2,88-2,91 (2H), 7,15-7,17 (1H), 7,20-7,22 (1H).

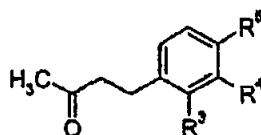
Preparación 71

2,2,2-Trifluoro-N-[2-(3-oxobutil)fenil]acetamida

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 78 (400 mg, 1,3 mmol) en metanol (10 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío y se añadió al residuo diclorometano (15 ml). Se lavó la disolución con agua (2 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (250 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,16-2,19 (3H), 2,78-2,82 (2H), 2,97-3,00 (2H), 7,17-7,20 (2H), 7,60-7,65 (2H).

Se prepararon de modo similar:



Preparación	R ³	R ⁴	R ⁵	Del compuesto de la preparación
72	-NHCO ₂ Et	H	H	93
73	H	-NHCOCF ₃	H	79
74	H	H	-NHCOCF ₃	80
75	H	-NHCOEt	H	81
76	-NHCOCH ₃	H	H	82
77	H	-NHCO ₂ CH ₃	H	94

Preparación 72

N-[2-(3-Oxobutil)fenil]etanosulfonamida

RMN-¹H (CDCl₃): 1,40-1,44 (3H), 2,12-2,14 (3H), 2,86-2,89 (4H), 3,17-

3,21 (2H), 7,11-7,16 (2H), 7,18-7,21 (1H), 7,41-7,43 (1H).

Preparación 73

2,2,2-Trifluoro-N-[3-(3-oxobutil)fenil]acetamida

RMN-¹H (CDCl₃): 2,13-2,15 (3H), 2,76-2,80 (2H), 2,87-2,91 (2H), 7,04-
5 7,06 (1H), 7,27-7,30 (1H), 7,39-7,43 (2H).

Preparación 74

2,2,2-Trifluoro-N-[4-(3-oxobutil)fenil]acetamida

RMN-¹H (CDCl₃): 2,15-2,18 (3H), 2,76-2,80 (2H), 2,84-2,88 (2H), 7,20-
7,23 (2H), 7,43-7,46 (2H).

10 **Preparación 75**

N-[3-(3-Oxobutil)fenil]propanamida

RMN-¹H (CDCl₃): 1,20-1,25 (3H), 2,10-2,13 (3H), 2,37-2,40 (2H), 2,76-
2,79 (2H), 2,81-2,84 (2H), 6,90-6,93 (1H), 7,15-7,19 (2H), 7,26-7,28 (1H).

Preparación 76

15 **N-[2-(3-Oxobutil)fenil]acetamida**

RMN-¹H (CDCl₃): 2,13-2,15 (3H), 2,28-2,30 (3H), 2,80-2,83 (2H), 2,89-
2,92 (2H), 7,03-7,07 (2H), 7,19-7,22 (1H), 7,43-7,46 (1H), 7,62-7,64 (1H).

Preparación 77

N-[3-(3-Oxobutil)fenil]metanosulfonamida

20 RMN-¹H (CDCl₃): 2,16-2,18 (3H), 2,76-2,79 (2H), 2,84-2,87 (2H), 2,99-
3,01 (3H), 7,00-7,05 (3H), 7,22-7,25 (1H).

Preparación 78

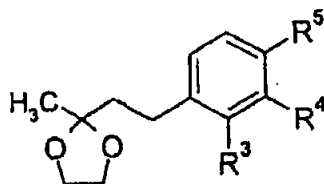
2,2,2-Trifluoro-N-{2-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]fenil}acetamida

25 Se añadió piridina (534 mg, 6,8 mmol) a una disolución del compuesto
de la preparación 83 (350 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (10 ml), y se enfrió

la mezcla en un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se añadió gota a gota a la mezcla el compuesto de la preparación 173 (0,3 ml, 1,9 mmol) en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, antes de la adición de hidrogenocarbonato de sodio en exceso. Después de agitar durante 18 h, se añadieron agua (5 ml) y diclorometano (10 ml) y se separaron las dos fases. Se concentró la fase orgánica a vacío, proporcionando el compuesto del título (400 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): 1,20-1,23 (3H), 1,94-1,98 (2H), 2,68-2,72 (2H), 3,94-4,00 (4H), 7,20-7,25 (2H), 7,40-7,45 (2H).

Se prepararon de modo similar, utilizando el cloruro de ácido o anhídrido de ácido apropiado:



Preparación	R ³	R ⁴	R ⁵	Del compuesto de la preparación
79	H	-NHCOCF ₃	H	84
80	H	H	-NHCOCF ₃	85
81	H	-NHCOEt	H	84 y 158
82	-NHCOCH ₃	H	H	83 y 159

Preparación 79

2,2,2-Trifluoro-N-{3-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]fenil}acetamida

RMN-¹H (CDCl₃): 1,37-1,39 (3H), 1,95-1,99 (2H), 2,69-2,73 (2H), 3,96-

4,00 (4H), 7,26-7,29 (1H), 6,38-6,42 (2H), 8,60-8,62 (1H).

Preparación 80

2,2,2-Trifluoro-N-{4-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]fenil}acetamida

RMN-¹H (CDCl₃): 1,37-1,39 (3H), 1,90-1,94 (2H), 2,68-2,73 (2H), 3,96-
5 4,00 (4H), 7,19-7,22 (2H), 7,44-7,47 (2H).

Preparación 81

N-{3-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]fenil}propanamida

RMN-¹H (CDCl₃): 1,08-1,12 (3H), 1,38-1,40 (3H), 1,95-1,99 (2H), 2,36-
2,40 (2H), 2,65-2,70 (2H), 3,90-3,96 (4H), 6,91-6,94 (1H), 7,10-7,15 (1H), 7,22-
10 7,28 (2H).

Preparación 82

N-{2-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]fenil}acetamida

RMN-¹H (CDCl₃): 1,36-1,38 (3H), 1,94-1,98 (2H), 2,09-2,11 (3H), 2,60-
2,64 (2H), 3,90-3,94 (2H), 4,00-4,03 (2H), 7,01-7,04 (1H), 7,10-7,13 (1H), 7,42-
15 7,45 (1H), 7,61-7,64 (1H).

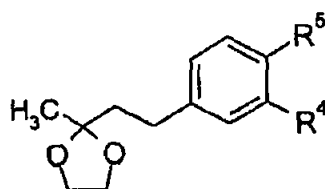
Preparación 83

2-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]anilina

Se circuló una disolución del compuesto de la preparación 86 (550 mg, 2,3 mmol) en metanol (75 ml) a través de un hidrogenador H-Cube (1 ml/min, 20 101,3 kPa, temperatura ambiente) utilizando un catalizador de paladio (10% sobre carbono). Se concentró la disolución a vacío, proporcionando el compuesto del título (500 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): 1,38-1,40 (3H), 1,92-1,97 (2H), 2,58-2,62 (2H), 4,00-
4,04 (4H), 6,67-6,73 (2H), 7,01-7,04 (2H).

25 Se prepararon de modo similar:



Preparación	R ⁴	R ⁵	Del compuesto de la preparación
84	NH ₂	H	87
85	H	NH ₂	88

Preparación 84

3-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]anilina

RMN-¹H (CDCl₃): 1,37-1,39 (3H), 1,90-1,94 (2H), 2,60-2,64 (2H), 3,96-4,00 (4H), 6,49-6,52 (2H), 6,60-6,62 (1H), 7,03-7,05 (1H).

Preparación 85

4-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]anilina

RMN-¹H (CDCl₃): 1,37-1,39 (3H), 1,88-1,92 (2H), 2,59-2,63 (2H), 3,97-4,00 (4H), 6,60-6,63 (2H), 6,98-7,00 (2H).

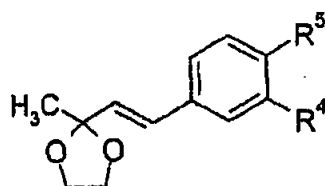
Preparación 86

2-Metil-2-[2-(2-nitrofenil)vinil]-1,3-dioxolano

Se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark una mezcla del compuesto de la preparación 38 (2,5 g, 13,1 mmol), etilenglicol (1,6 g, 26,2 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (25 mg, 0,1 mmol) en tolueno (50 ml) durante 5 h. Después de enfriar, se lavó la mezcla con disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 x 20 ml) y agua, se secó (K₂CO₃) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (2,2 g).

¹H-RMN (CDCl₃): 2,58-2,61 (3H), 4,00-4,05 (4H), 6,05-6,09 (1H), 7,14-7,18 (1H), 7,55-7,57 (1H), 7,64-7,68 (2H), 7,95-7,97 (1H).

Se prepararon de modo similar:



Preparación	R ⁴	R ⁵	Del compuesto de la preparación
87	NO ₂	H	37
88	H	NO ₂	35

Preparación 87

2-Metil-2-[2-(3-nitrofenil)vinil]-1,3-dioxolano

- 5 RMN-¹H (CDCl₃): 1,58-1,60 (3H), 3,92-3,97 (2H), 4,00-4,04 (2H), 6,26-6,30 (1H), 6,76-6,80 (1H), 7,48-7,51 (1H), 7,65-7,68 (1H), 8,08-8,11 (1H), 8,22-8,24 (1H).

Preparación 88

2-Metil-2-[2-(4-nitrofenil)vinil]-1,3-dioxolano

- 10 RMN-¹H (CDCl₃): 2,59-2,61 (3H), 3,95-3,99 (2H), 4,00-4,05 (2H), 6,30-6,34 (1H), 6,76-6,80 (1H), 7,52-7,55 (2H), 8,17-8,20 (2H).

Preparación 89

4-(3-Oxobutil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

- 15 Se añadió el compuesto de la preparación 91 (367 mg, 1,7 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 152 (0,6 ml, 7,0 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min y después se extrajo con agua (2 x 2 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (670 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): 4,05-4,11 (1H), 7,25-7,30 (2H), 7,69-7,75 (2H).

Se preparó de modo similar:

Preparación 90

N-Metil-3-(3-oxobutil)benzamida

A partir del compuesto de la preparación 92 y la preparación 175.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃): 2,10-2,12 (3H), 2,75-2,79 (2H), 2,85-2,89 (2H), 2,96-2,98 (3H), 7,26-7,29 (2H), 7,54-7,57 (1H), 7,60-7,62 (1H).

Preparación 91

Cloruro de 4-(3-oxobutil)benzoílo

- 10 Se añadió *N,N*-dimetilformamida (30 µl) a una disolución del compuesto de la preparación 50 (1,2 g, 6,2 mmol) en diclorometano (15 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió el compuesto de la preparación 147 (0,9 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío, proporcionando el compuesto del título (1,3 g), que se utilizó directamente.

- 15 Se preparó de modo similar:

Preparación 92

Cloruro de 3-(3-oxobutil)benzoílo

A partir del compuesto de la preparación 51 y el compuesto de la preparación 147.

- 20 **Preparación 93**

N-{2-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]fenil}etanosulfonamida

- 25 Se añadió piridina (0,4 ml, 5,1 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 83 (350 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (5 ml), y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió gota a gota a la mezcla el compuesto de la preparación 155 (0,2 ml, 1,9 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de

agitar durante 10 min, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio en exceso y se agitó la mezcla durante 18 h, antes de la adición de agua (5 ml) y diclorometano (10 ml). Se separaron las dos fases y se concentró la
5 fase orgánica a vacío, proporcionando el compuesto del título (400 mg), que se utilizó directamente.

Se preparó de modo similar:

Preparación 94

N-{3-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]fenil}metanosulfonamida

10 A partir del compuesto de la preparación 84 y el compuesto de la preparación 174.

Preparación 95

N-Ciclopropil-4-(3-oxobutil)benzamida

Se añadió cloruro de tionilo (151 μ l, 2,1 mmol) a una disolución del
15 compuesto de la preparación 50 (200 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió a la mezcla el compuesto de la preparación 160 (511 μ l, 7,3 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con disolución acuosa
20 de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (65 mg).

RMN- ^1H (CDCl_3): 0,59-0,64 (2H), 0,82-0,87 (2H), 2,15-2,17 (3H), 2,70-2,74 (2H), 2,88-2,95 (3H), 7,20-7,23 (2H), 7,61-7,63 (2H).

Preparación 96

25 **3-(3-Oxobutil)benzamida**

Se agitó una disolución del compuesto de la preparación 92 (307 mg, 1,5 mmol) en amoníaco (0,5 M en dioxano, 17,5 ml) durante 15 min. Se extrajo la mezcla con agua (2 x 2 ml), se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (130 mg).

- 5 RMN-¹H (CDCl₃): 2,14-2,16 (3H), 2,78-2,82 (2H), 2,95-2,99 (2H), 7,38-7,40 (1H), 7,41-7,43 (1H), 7,90-7,92 (2H).

Se preparó de modo similar:

Preparación 97

4-(3-Oxobutil)benzamida

- 10 A partir del compuesto de la preparación 91

RMN-¹H (CDCl₃): 2,16-2,18 (3H), 2,78-2,81 (2H), 2,97-3,00 (2H), 7,30-7,32 (2H), 8,00-8,02 (2H).

Preparación 98

4-(2-Cloro-3-hidroxifenil)but-3-en-2-ona

- 15 Se calentó a reflujo durante 12 h una mezcla del compuesto de la preparación 149 (157 mg, 1,0 mmol) y el compuesto de la preparación 150 (637 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexano. Se combinaron las fracciones apropiadas y se
20 concentraron, proporcionando el compuesto del título (100 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): 2,40-2,42 (3H), 6,61-6,64 (1H), 7,08-7,10 (1H), 7,40-7,45 (2H), 7,80-7,82 (1H).

Se preparó de modo similar:

Preparación 99

- 25 **4-(2,6-Dicloro-3-hidroxifenil)but-3-en-2-ona**

A partir de la preparación 169.

MH⁺ experimental: 233,2, esperado: 233,0.

Preparación 100

4-(2-Hidroxifenil)but-3-en-2-ona

- 5 Se añadió cuidadosamente una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 1.350 ml) a una disolución del compuesto de la preparación 109 (150,0 g, 1,2 mol) en acetona (700 ml) a 0°C y en atmósfera de nitrógeno, asegurándose que la temperatura de la mezcla permaneciera por debajo de 10°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante
- 10 18 h. Se añadió a la mezcla ácido clorhídrico (3 N, 600 ml) y se recogió el sólido resultante mediante filtración en atmósfera de nitrógeno. Se lavó el sólido con agua (3 x 300 ml y 1 x 500 ml), seguida de ciclohexano (250 ml) y se secó a vacío. Se suspendió el residuo en ciclohexano (750 ml) durante 2 días, se filtró, se lavó con ciclohexano (2 x 150 ml) y se concentró a vacío,
- 15 proporcionando el compuesto del título (155,0 g).

RMN-¹H (CD₃OD): 2,37-2,39 (3H), 6,81-6,83 (1H), 6,83-6,86 (2H), 7,20-7,23 (1H), 7,51-7,53 (1H), 7,93-7,96 (1H).

Preparación 101

N-[4-(3-Oxobutil)fenil]bencenosulfonamida

- 20 Se añadió el compuesto de la preparación 161 (194 mg, 1,1 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 103 (163 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (35 µl, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano y diclorometano (8,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 12 h y después se concentró a vacío. Se extrajo el residuo con acetato de etilo, se secaron los extractos combinados
- 25 (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante

cromatografía en columna (sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexano. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (250 mg).

MH⁺ experimental: 304,2, esperado: 304,1.

5 **Preparación 102**

1,1,1-Trifluoro-N-[4-(3-oxobutil)fenil]metanosulfonamida

Se añadió el compuesto de la preparación 162 (185 mg, 1,1 mmol) a una mezcla del compuesto de la preparación 103 (163 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (35 µl, 2,5 mmol) en diclorometano (8,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h y después se concentró a vacío. Se añadió al residuo metanol y disolución acuosa de hidróxido de sodio, y se agitó la mezcla durante 12 h adicionales. Se concentró la mezcla a vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexano. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (103 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,08-2,10 (3H), 2,72-2,75 (4H), 7,10-7,13 (2H), 6,40-6,42 (2H).

20 **Preparación 103**

4-(4-Aminofenil)butan-2-ona

Se agitó una mezcla del compuesto de la preparación 100 (150 mg, 0,8 mmol) y paladio (al 10% sobre carbono, 15 mg) en etanol (5 ml) en atmósfera de hidrógeno (344,7 kPa) a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite® y se concentró el filtrado a vacío. Se

purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexano. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (114 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,05-2,07 (3H), 2,56-2,60 (2H), 2,60-2,64 (2H),
5 6,42-6,44 (2H), 6,80-6,82 (2H).

Preparación 104

4-Isopropoxifenilbutanona

Se añadieron carbonato de potasio (1,70 g, 12,2 mmol), el compuesto de la preparación 143 (1,15 ml, 12,2 mmol) y yoduro de potasio (2,02 g, 12,2
10 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 106 (1,00 g, 6,1 mmol) en acetona (30 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 h y después se inactivó mediante la adición de agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (1,25 g), que se
15 utilizó directamente.

Preparación 105

3-Metilbut-2-enoato de fenilo

Se añadió gota a gota trietilamina (10,0 ml, 71 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 176 (6,7 g, 71 mmol) y el compuesto de la
20 preparación 144 (8,5 g, 71 mmol) en dietiléter (150 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y después se filtró a través de Celite®, lavando concienzudamente con dietiléter. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (13,5 g).

25 MH⁺ experimental: 177,3, esperado: 177,1.

21

Se pueden obtener comercialmente los siguientes compuestos:

Preparación		Número de fuente
106	4-(4-Hidroxifenil)butan-2-ona	1
107	(Bromometil)ciclopropano	1
108	3-Cloro-2-hidroxibenzaldehído	2
109	Salicilaldehído	1
110	5-Fluoro-2-hidroxibenzaldehído	1
111	2-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído	3
112	4-Fenilbutan-2-ona	1
113	3,5-Difluoro-2-hidroxibenzaldehído	1
114	4-(1,3-Benzodioxol-5-il)butan-2-ona	1
115	2-Metilbenzalaldehído	1
116	4-Metil-4-fenilpentan-2-ona	1
117	2,6-Dimetilfenol	1
118	But-3-en-2-ona	1
119	2-Hidroxi-3-metilbenzalaldehído	1
120	4-[4-(Trifluorometil)fenil]but-3-en-2-ona	2
121	2-Metoxibenzaldehído	1
122	2-Hidroxi-5-metoxibenzaldehído	1
123	3-Bromo-4-hidroxibenzonitrilo	1
124	4-Fluorobenzaldehído	2
125	4-Fluoro-2-hidroxibenzaldehído	4
126	3,5-Dicloro-2-hidroxibenzaldehído	1

77

127	4-Cloro-2-hidroxibenzaldehído	2
128	3-Cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído	4
129	3-Fluoro-2-hidroxibenzaldehído	2
130	4-(2,4-Diclorofenil)but-3-en-2-ona	1
131	4-[3-(Trifluorometil)fenil]but-3-en-2-ona	2
132	2-Bromo-4,5-difluorofenol	1
133	2-Bromo-4-trifluorometilfenol	1
134	4-(2-Cloro-6-fluorofenil)but-3-en-2-ona	5
135	2-Yodoanilina	2
136	4-(4-Metoxifenil)butan-2-ona	1
137	4-(2-Hidroxifenil)but-3-en-2-ona	1
138	2-Fluorobenzaldehído	2
139	But-3-en-2-ol	1
140	Benceno-1,2-diamina	1
141	Acetoacetato de etilo	1
142	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo	2
143	2-Bromopropano	1
144	Cloruro de 3-metilbut-2-enoilo	1
145	4-Nitrobenzalaldehído	1
146	3-Nitrobenzalaldehído	1
147	Cloruro de oxalilo	1
148	<i>N</i> -Bromosuccinimida	1
149	2-Cloro-3-hidroxibenzaldehído	1
150	Acetilmetilentrifenilfosforano	1

151	2-Nitrobenzaldehído	1
152	2,2,2-Trifluoroetanamina	6
153	Ácido 4-formilbenzoico	1
154	Ácido 3-formilbenzoico	1
155	Cloruro de etanosulfonilo	3
156	2-Fluorofenol	1
157	4-Hidroxi-3-trifluorometilbenzaldehído	4
158	Cloruro de propionilo	1
159	Cloruro de acetilo	1
160	Ciclopropilamina	1
161	Cloruro de bencenosulfonilo	1
162	Cloruro de trifluorometanosulfonilo	1
163	2,3-Difluorofenol	1
164	3-Fluorofenol	1
165	3-Yodofenol	1
166	4-Bromobutirato de etilo	1
167	2-Yodopropano	1

Fuente 1: Sigma Aldrich, P.O. Box 14508, St. Louis, MO, 63178, EE.UU.

Fuente 2: Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK 13 7RY, RU

Fuente 3: Pfaltz & Bauer, Inc., 172 E. Aurora Street, Waterbury, CT, 06708, EE.UU.

Fuente 4: Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, RU

Fuente 5: Lancaster Synthesis Ltd., Newgate, White Lund, Morecambe,
Lancashire, LA3 3BN, RU

Fuente 6: ASDI Inc, 601 Interchange Blvd., Newark, DE, 19711, EE.UU.

Preparación 168

5 **4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona**

Se preparó este compuesto según el procedimiento descrito en el documento WO 9946266 A1, ejemplo 4.

Preparación 169

2,6-Dicloro-3-hidroxibenzaldehído

10 Se preparó este compuesto según el procedimiento descrito en Synthesis (2004), (12), 2062-2065.

Preparación 170

4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)butan-2-ona

15 Se preparó este compuesto según el procedimiento descrito en el documento WO 0279143 A1, preparación 140.

Preparación 171

4-(3-Hidroxifenil)but-3-en-2-ona

Se preparó este compuesto según el procedimiento descrito en WO-0208188 A1, ejemplo 1, etapa 1.

20 **Preparación 172**

3-(Hidroximetil)benzaldehído

Se preparó este compuesto según el procedimiento descrito en Can. J. Chem. 1973, 51, 3756-3764.

Pueden obtenerse comercialmente los siguientes compuestos:

255

Preparación		Número de fuente
173	Anhídrido trifluoroacético	1
174	Cloruro de metanosulfonilo	1
175	Metilamina	1
176	Fenol	1

Fuente 1: Sigma Aldrich, P.O. Box 14508, St. Louis, MO, 63178, EE.UU.

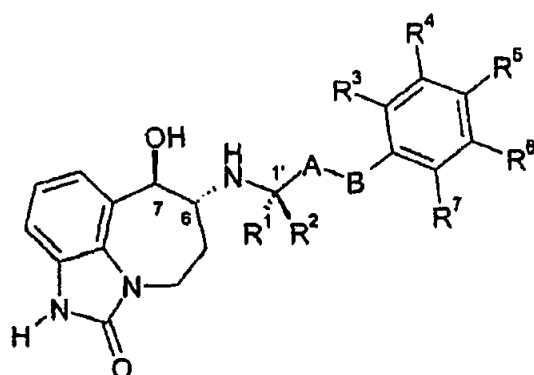
26

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula (I)



I

o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o

10 profármaco, en la que

A es $-\text{CH}_2-$; y

B es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, u $-\text{OCH}_2-$; o

-A-B- es $-\text{CH}=\text{CH}-$;

uno de R^1 y R^2 es CH_3 y el otro es H;

15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, R^8 y R^9 ; o

R^4 y R^5 son conjuntamente $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ u $-\text{OCH}_2\text{O}-$, y

R^3 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, R^8 y R^9 ;

R^8 es halo, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C}_1\text{C}_4$, haloalquilo C_1C_4 , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O-alquilo C}_1\text{C}_4$,

20 C_4 , $-\text{OCH}_2\text{-cicloalquilo C}_3\text{C}_5$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{-alquilo C}_1\text{C}_4$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}-$

alquilo C₁-C₄, -CONH-haloalquilo C₁-C₄, -CONH-cicloalquilo C₃-C₆ o NH₂; y

R⁹ es -OH, -NHSO₂-alquilo C₁-C₃, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -NHCO-haloalquilo C₁-C₄, -NHSO₂-haloalquilo C₁-C₃ o -NHSO₂-fenilo.

- 5 2. Un compuesto según la reivindicación 1, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que

-A- es -CH₂- y -B- es -CH₂- o -C(CH₃)₂-; o

-A-B- es -CH=CH-.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 2, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que -A- es -CH₂- y -B- es -CH₂-.

15

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que R¹ es H y R² es CH₃.

20

5. Un compuesto según la reivindicación 4, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que la estereoquímica absoluta en C-1', C-6 y C-7 es *R,R,R*.

25

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente cada uno de H, R^8 y R^9 , a
5 condición de que al menos dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 sean H; o

R^4 y R^5 son conjuntamente $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-O-$, y R^3 , R^6 y R^7 son H;

R^8 es halo, $-CN$, alquilo C_1-C_4 , $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 u $-O-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_5 ; y

10 R^9 es $-OH$ o $-NHSO_2$ -alquilo C_1-C_3 .

7. Un compuesto según la reivindicación 6, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que uno
15 de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es R^8 o R^9 , otros dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son H o R^8 , y los otros dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son H.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o
20 veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que R^3 es R^9 .

9. Un compuesto según la reivindicación 8, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o
25 veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que R^9 es

–OH.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
- (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{(1*R*^{*})-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 5 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{(1*S*^{*})-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*RS*)-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 10 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*S*)-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*R*)-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{(1*R*^{*})-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 15 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-7-hidroxi-6-{(1*S*^{*})-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*RS*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-
 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 20 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*R*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*,7*R*)-7-hidroxi-6-{(1*S*)-3-(2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-4,5,6,7-
 tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
 (6*R*^{*},7*R*^{*})-6-{(1*R*^{*})-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-
 25 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;

- (6*R**,7*R**)-6-{[(1*S**)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-6-{[(1*RS*)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 5 (6*R*,7*R*)-6-{[(1*R*)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-6-{[(1*S*)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R**,7*R**)-6-{[(1*R**)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 10 (6*R**,7*R**)-6-{[(1*S**)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R**,7*R**)-6-{[(1*S**)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-6-{[(1*RS*)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- 15 (6*R*,7*R*)-6-{[(1*R*)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona;
- (6*R*,7*R*)-6-{[(1*S*)-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino}-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzacepin-2(1*H*)-ona, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o
- 20 veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.
11. Un aditivo de pienso para un animal de ganado que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o
- 25 veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

12. Un procedimiento para mejorar el rendimiento cárnico o la calidad cárnica en un animal de ganado, que comprende administrar a dicho animal de ganado una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, se administra en el pienso animal.

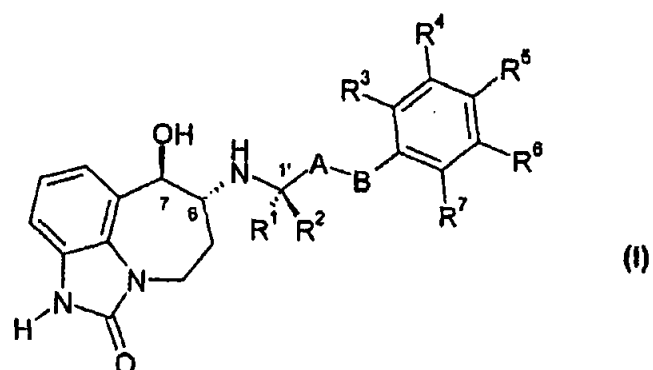
14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, se administra en combinación con uno o más de otros agentes seleccionados de: esteroides, somatotropina bovina o porcina, antibióticos, ionóforos de poliéter, anticoccidianos, otros agentes anabólicos, agentes antiparasitarios, bicarbonato de sodio, acarbosa u otros inhibidores de amilasa o glucosidasa, enzimas, aminoácidos, minerales y otros suplementos.

15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el animal de ganado es bovino o porcino.

16. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el animal de ganado es un ave.
- 5 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, para uso como medicamento.
- 10 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, y un portador farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

Los compuestos de fórmula (I)



- 5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son agonistas del adrenoceptor beta-2. Son útiles como aditivos de pienso para animales de ganado.

784

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

DOCKETED

Due Date _____

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

Date of mailing

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

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

BM/IPC

Site: Sandwich

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2007/003027

International filing date (day/month/year)
03.10.2007

Priority date (day/month/year)
13.10.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/06 A61K31/55 A61P3/00 A61P43/00

Applicant
PFIZER LIMITED

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") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:

Date of completion of
this opinion

Authorized Officer



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas

see form

Roema Peter



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2007/003027

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application 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:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

286

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2007/003027

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

International application No.

PCT/IB2007/003027

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

D1 : EP 0 272 976 A (ROUSSEL UCLAF [FR]) 29 June 1988 cited in the application

D2 : US 6 841 563 B1 (HOPKINS RANDALL BRUCE [US] ET AL) 11 January 2005 cited in the application

2 Claims 12-16 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses the use of 6-isopropylamino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one (Zilpaterol) as animal feed additive to improve the weight and quality of meat from cattle (anabolic agents).

D2 discloses pyridyloxy substituted aryloxypropanolamines for improving livestock production.

From this, the subject-matter of independent claims 1-18 differs in that it relates to 6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one derivatives which are substituted on the 6-amino group by a specific moiety containing -A-B-phenyl.

The present compounds differ from the D1 compounds in this moiety.

The D2 compounds are structurally further remote from the presently claimed compounds useful as anabolic agents.

Consequently the subject-matter of claims 1-18 is therefore novel (Article 33(2) PCT).

4 The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds useful as anabolic agents.

The solution to this problem proposed in by the present claims is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

From the available prior art documents there were no incentives to change the D1 compounds in such a way as to arrive at the presently claimed compounds which are useful as anabolic agents.

Also combining the teachings of D1 and D2 would not lead the skilled man to the

subject matter in question, due to the structural differences within the specific moiety attached to the 6-amino group of the present 7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-one derivatives.

5 "Prodrugs" of the presently claimed compounds (see claims 1-14,17,18) may well represent a completely separate invention from that disclosed in the present application and as such they are insufficiently disclosed according to Article 6 PCT, since the skilled person would not be able to produce all of these compounds without exercising an inventive step.

The same applies to such statements in the description on page 7 relating to these "prodrugs", thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT).

289

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

740

International application No
PCT/IB2007/003027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/06 A61K31/55 A61P3/00 A61P43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 272 976 A (ROUSSEL UCLAF [FR]) 29 June 1988 (1988-06-29) cited in the application the whole document	1-18
A	US 6 841 563 B1 (HOPKINS RANDALL BRUCE [US] ET AL) 11 January 2005 (2005-01-11) cited in the application the whole document	1-18

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

16 January 2008

Date of mailing of the international search report

23/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

291
International application No.
PCT/IB2007/003027

Box No. 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 12-16 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

292

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/003027

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0272976	A	29-06-1988	DE 3772734 D1	10-10-1991
			HU 47852 A2	28-04-1989
			IE 60964 B1	07-09-1994
			JP 2893520 B2	24-05-1999
			JP 9176016 A	08-07-1997
			JP 2717788 B2	25-02-1998
			JP 63190834 A	08-08-1988
			NZ 222883 A	26-03-1991
			US 4900735 A	13-02-1990
US 6841563	B1	11-01-2005	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

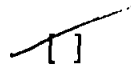
No. 09-035915- -00000-0000

Fecha 2009-04-07 16:45:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ira 11 PATENTE IYII Eve 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios 292



REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

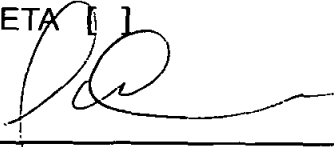
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 35915
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/003027
	Fecha inicio fase nacional	13/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 5891

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

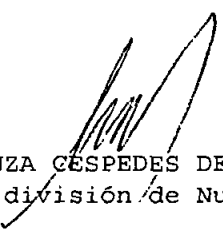
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud 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 Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 35915



ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha **22 MAYO 2009**
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 35915
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/003027
	Fecha inicio fase nacional	13/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 5 8 9 2

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAYO 2009.
adpall