



Organización y
Digitalización CMA Ltda.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OK
PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

09-31994

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA

PIRIDOXAZEPINA

0931994

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

N. V. ORGANON

DOMICILIO _____

OSS, HOLANDA

74. APODERADO _____

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031994- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 17:33:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **N. V. ORGANON**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de Países Bajos

Dirección: Kloosterstraat 6,
5349 AB Oss,
Holanda

Domicilio: Oss,
Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 438.019 · T.P 31.929

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Johannes Bernardus Maria REWINKEL**
N.V. Organon,
P. O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

2. **Brigitte Johanna Bernita FOLMER**
N.V. Organon,
P. O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda
3. **Maria Lourdes OLLERO-OLLERO**
N.V. Organon,
P. O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

4. **Hemen IBRAHIM**
N.V. Organon,
P. O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/060225 Fecha: 26 de septiembre de 2007
Publicación Internacional No. WO 2008/037746 A1 Fecha: 3 de abril de 2008

6
Título (54)

MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA PIRIDOOXAZEPINA

7
Clasificación Internacional (51) C07D 498/004

8
Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

27 de septiembre de 2006

(31) Número de Solicitud

06121372.4

9
Comprobante de pago No.: 09-21,226 y 09-09-23,155

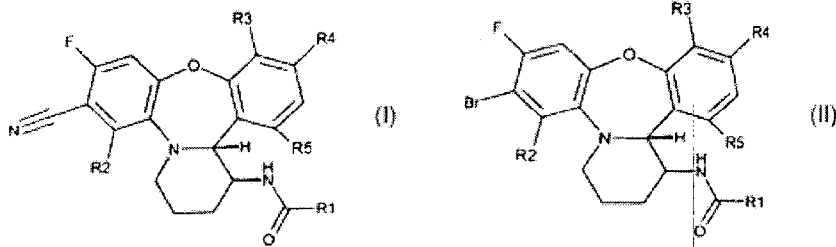
Fecha: 17 de marzo de 2009
25 de marzo de 2009

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$350.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

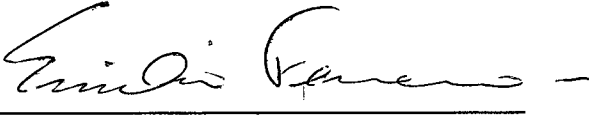
11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/037746 A1

Descripción:

Páginas 27 en el idioma original

Páginas 41 en español

Reivindicaciones: Número (s) 29

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**

S

4449

GENERAL POWER OF ATTORNEY

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

N. V. ORGANON

Domiciliado (S) En/Of Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

399
7535

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first a principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, secondly. In such cases, the principal representative, or the first or second alternate in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its absence shall not prevent the representation by the first, second or third alternate at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against its imitation, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before all authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those

administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

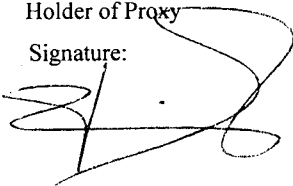
administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ of mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this August 22, 2007
in/in Oss, The Netherlands

for/by Dr. P.N.M. Konings

Holder of Proxy

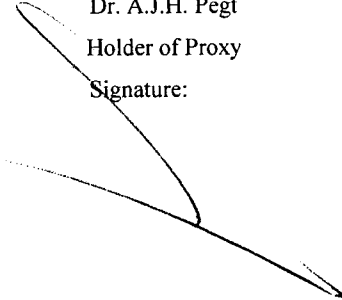
Signature:



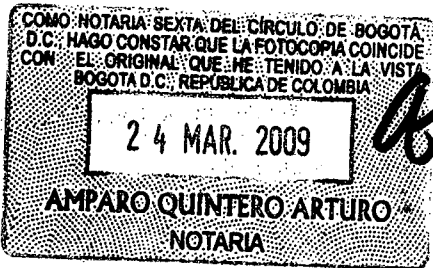
Dr. A.J.H. Pegt

Holder of Proxy

Signature:



Firma N.V. Organon



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

MAKELAAR

El infrascrito Notario/Certifica: Que la firma que antecede de
P.N.M. KONINGS & A.J.H.PEGT

es auténtica; que el signatario^s desempeña actualmente el cargo
de apoderados
de la compañía N.V. Organon

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de Países Bajos

que la dirección de dicha compañía es
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

y que el signatario^s tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Bussum, Holanda

El 30 Agosto 2007

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

BY "MAKELAAR"

"MAKELAAR"

The undersigned ~~Notary~~ certifies: That the preceding signature s
of

P.N.M. KONINGS & A.J.H. PEGT

are authentic, that the signatory^{ies} currently act~~s~~ in the position of
Holder of Proxy

of the company N.V. Organon

a company currently existing and organized under the laws of
The Netherlands-----

that the address is Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss,
The Netherlands

and that the signatory^{ies} has~~s~~ the power to grant this document.

"MAKELAAR"

The ~~Notary~~ Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.

Given and signed in Bussum, The Netherlands

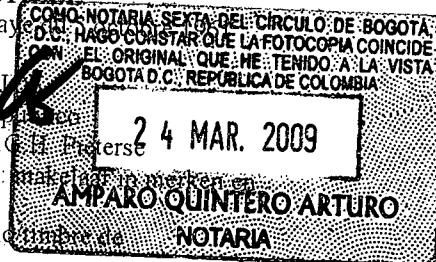
On 30 August 2007



APOSTILLE

Convention de La Haye

1. Pais: LOS PAISES BA
2. Ha sido firmado por: B.G.H. Pieterse
3. Actuando en calidad de: makelaar in merken en modellen te Bussum
4. Y está revestido del sello/timbre de B.G.H. Pieterse Certificado
5. En Amsterdam
6. El día 31 Augustus 2007
7. Certificado por el Secretario Judicial del Tribunal de Distrito Amsterdam
8. Con el no: 083620
9. Sellado/timbrado
10. Firma mw. H.H.S. Verhagen



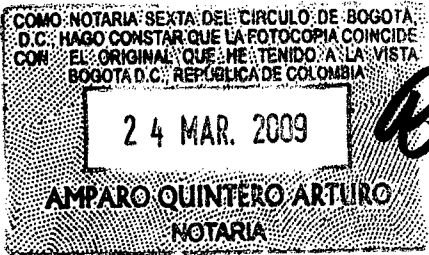
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country:
This public document
- 2. has been signed by
- 3. acting in the capacity of
- 4. bears the seal/stamp of

Certified

- 5. at 6. the
 - 7. by
 - 8. No.
 - 9. Seal/stamp 10. Signature
-

PCQ\ID-105327\WPCL0299



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/037746 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 498/04 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)

(74) Agents: VAN WEZENBEEK, P.M.G.F. et al.; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/060225

(22) International Filing Date:
26 September 2007 (26.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06121372.4 27 September 2006 (27.09.2006) EP

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, 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, SL, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): N.V. ORGANON [NL/NL]; P.O. Box 20, Kloosterstraat 6, NL-5349AB Oss (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): REWINKEL, Johannes, Bernardus, Maria [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). FOLMER, Brigitte, Johanna, Bernita [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). OLLERO-OLLERO, Maria Lourdes [ES/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340BH Oss (NL). IBRAHIM, Hemen [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340BH Oss (NL).

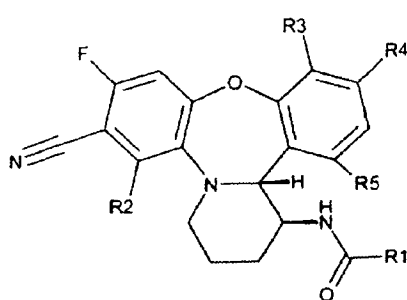
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

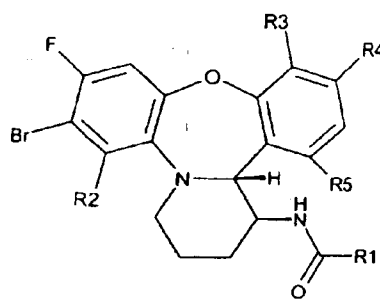
Published:

- with international search report

(54) Title: PYRIDOOXAZEPINE PROGESTERON RECEPTOR MODULATORS



(I)



(II)

(57) Abstract: The present invention provides new progesterone receptor modulators (I) and (II) which are (cis)-8-fluorodibenzo[b,f]pyrido[1,2-d] oxazepine-1 -amine compounds and uses thereof.

WO 2008/037746 A1

4

The present invention relates to (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*]oxazepine-1-amine derivatives that are modulators of progesterone receptors, to their application in the field of
5 contraception, hormone replacement therapy (HRT) or therapy of gynaecological disorders, as well as adjuvant therapy in cancer and other diseases, and to methods for the making and use of such compounds.

Intracellular receptors are a class of structurally related proteins involved in the regulation of gene
10 transcription. Steroid receptors are a subset of these receptors, including the progesterone receptor (PR), androgen receptor (AR), estrogen receptor (ER), glucocorticoid receptor (GR) and mineralocorticoid receptor (MR). Regulation of a gene requires the intracellular receptor and a corresponding ligand which has the ability to selectively bind to the receptor in a way that affects gene transcription.

15 Progesterone receptor modulators (progestagens and antiprogestagens) are known to play an important role in the health of women. The natural ligand for PR is the steroid hormone progesterone, but synthetic compounds have been made which may also serve as ligands (see e.g. Jones et al., U.S. Patent No. 5688810).

20 Progestagens are currently widely used for hormonal contraception and in HRT. Other important clinical applications of progestagens are treatment of gynaecological disorders (e.g. endometriosis, dysmenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, severe premenstrual syndrome), breast cancer, hot flushes and mood disorders, and luteal support during IVF. In addition, they are applied in
25 combination with other hormones and/or other therapies including, without limitation, chemotherapeutic agents such as cytotoxic and cytostatic agents, immunological modifiers such as interferons and interleukins, growth hormones or other cytokines, hormone therapies, surgery and radiation therapy.

30 The current steroidal progestagens have been proven to be quite safe and are well tolerated. Sometimes, however, side effects (e.g. breast tenderness, headaches, depression, and weight gain) have been reported that are attributed to these steroidal progestagens, either alone or in combination with estrogenic compounds. In addition, steroidal ligands for one receptor often show cross-reactivity with other steroidal receptors. Many steroidal progestagens also bind e.g. to the androgen
35 receptor, whereas many antiprogestagens have affinity for the glucocorticoid receptor.

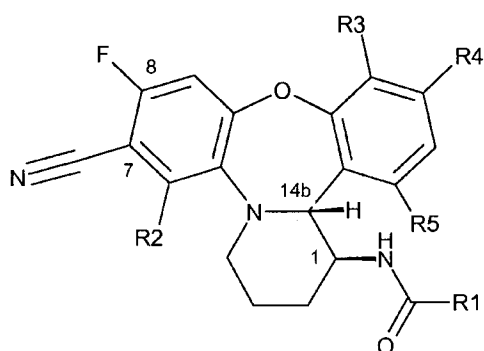
Non-steroidal progestagens have no structural similarity with steroids and therefore might be expected to display differential behaviour with respect to physicochemical properties, pharmacokinetic (PK) parameters, or tissue distribution (e.g. CNS versus peripheral), and, more importantly, may show no or less cross-reactivity to other steroid receptors. Therefore, non-steroidal progestagens may be expected to score differently on these aspects and thus offer advantages over steroidal progestagens when applied in therapy.

A group of non-steroidal molecules which contain a 1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*]oxazepine system as a core, have been described as non-steroidal progesterone receptor modulators with affinity for the progesterone receptor (WO 03/084963). The compounds disclosed therein show a moderate to strong agonistic activity in vitro towards the progesterone receptor. The most active compounds showed an affinity of 10 nM or less. In addition, some of the compounds from WO 03/084963 showed a weak to moderate antiprogestagenic activity in vitro.

The compounds of the present invention show similar agonistic activity in vitro as the compounds from WO 03/084963. Surprisingly however, the particular combination of specific substituents, more specifically a nitrile substituent in position 7 in combination with a fluoro substituent in position 8, gives rise to a much enhanced progestagenic activity in vivo, as indicated by the results of the ovulation inhibition assay. This gives the compounds of the present invention an advantage over known compounds having a similar structure: as is recognized by those skilled in the art, a high in vivo activity in a test assay is highly indicative of a strong activity upon application in therapy, especially in human subjects. Moreover, skilled artisans will recognize that when the in vivo assay uses oral administration, a high activity (i.e., an activity which can be achieved by administering relatively low amounts of compound) is a desirable property for compounds which in therapy may e.g. be administered by the oral route.

The present invention thus provides compounds which exert a strong progestagenic effect in vivo. More particularly, the present invention relates to (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*]oxazepine-1-amine compounds and compositions which are high-affinity progesterone agonists which also show a remarkably high in vivo progestagenic potency.

According to the present invention, (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*]oxazepine-1-amine compounds are provided having general Formula I.



Formula I

5 wherein

R1 is (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms; and

R2 is selected from the group consisting of H, halogen, (1-6C)alkyl, and CN; and

R3, R4 and R5 each are independently H or F.

10 In a specific embodiment R1 is CF₃. In another embodiment, R1 is CH₃.

In one embodiment, R2 is H. In another embodiment, R2 is Cl and in yet another embodiment R2 is CN.

15 In one embodiment, R3 is H, in another embodiment R3 is F.

In one embodiment, R4 is H, in another embodiment R4 is F.

In one embodiment, R5 is H, in another embodiment R5 is F.

20

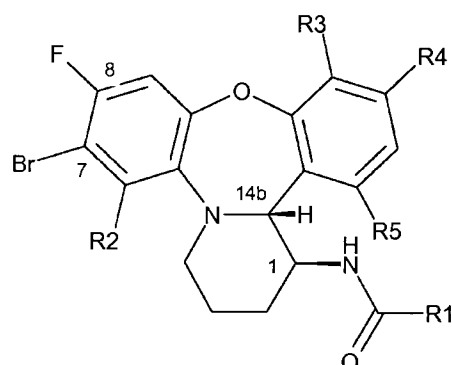
In one embodiment, R3, R4 and R5 are H. In another embodiment, R3 is F and both R4 and R5 are H. In another embodiment, R4 is F and both R3 and R5 are H and in yet another embodiment R5 is F and both R3 and R4 are H.

25 In a specific embodiment, R1 is CF₃, R2 is H, R3 is H, R4 is H and R5 is H.

In another specific embodiment, R1 is CF₃, R2 is Cl, R3 is H, R4 is H and R5 is H.

u

In addition, the present invention provides compounds useful as intermediates or precursors in preparing the compounds of Formula I where R1, R3, R4 and R5 have the meaning given previously and where R2 is H. These (cis)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*]oxazepine-1-amine compounds have general Formula II wherein R1 is (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms.



Formula II

It should be noted that both in Formula I and in Formula II the amino substituent at position 1 and the bridgehead hydrogen substituent at position 14b are located on the same side of the ring system. This relative stereochemistry, that is the stereochemistry where the absolute orientation of one substituent is linked to the absolute orientation of another substituent, is reflected in the nomenclature of the compounds by the use of the prefix (*cis*)-.

The compounds of the subject invention are envisaged for use in therapy.

The subject invention provides a contraceptive composition comprising a compound of the subject invention and a contraceptively acceptable carrier. The subject invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the subject invention and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment, a pharmaceutical composition is envisaged for hormone replacement therapy. In another embodiment, a pharmaceutical composition is envisaged for the treatment of a gynaecological disorder.

The subject invention furthermore involves a use of a compound of the subject invention for the manufacture of a contraceptive. The subject invention also envisages a use of a compound of the subject invention for the manufacture of a medicament. In one embodiment, a use of a compound

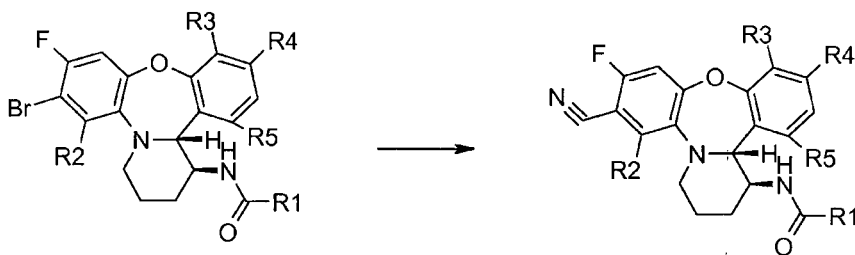
of the subject invention is for the manufacture of a medicament for hormone replacement therapy, or, in another embodiment, for the treatment of a gynaecological disorder.

The subject invention furthermore provides a method of contraception comprising administering a
5 contraceptively effective amount of a compound of the subject invention to an individual in need thereof.

The subject invention furthermore provides a method of providing hormone replacement therapy comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of the subject
10 invention to an individual in need thereof.

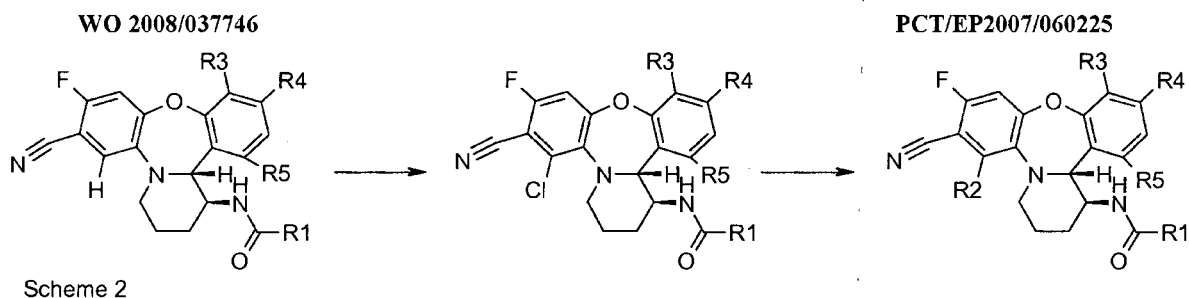
The subject invention furthermore provides a method of treating a gynaecological disorder comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of the subject invention to an individual in need thereof.

15 Furthermore, the subject invention provides a compound of Formula II useful in the manufacture of a compound of Formula I, in that compounds of Formula II serve as intermediate in the preparation of compounds of Formula I. As depicted in Scheme 1 these intermediates of Formula II can be converted to compounds of Formula I by use of CuCN, optionally in the presence of CuI.



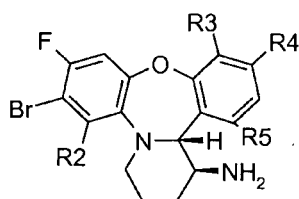
20 Scheme 1

Compounds of Formula II can be prepared as described in WO 03/084963. Optionally, several
25 compounds of Formula I in which R2 has the meaning given above except that R2 is not hydrogen, can be prepared from compounds of Formula II. The latter compounds can be chlorinated using N-chlorosuccinimide or other chlorinating reagents known in the art, yielding compounds of Formula I in which R2 = Cl. These chloro compounds can be transformed in compounds of Formula I in which R2 = (another) halogen, (1-6C)alkyl or CN using various reactions known in the art (Scheme 2).



Racemates of compounds of Formula I or of Formula II can be separated into their enantiomers using various methods known in the art, one such method being the use of chromatography on chiral columns.

Another suitable method of resolution is the use of optically pure acids such as tartaric acid or Phencyphos to prepare diastereomerically pure salts of amines of Formula III in which R2 has the meaning as in Formula I. Methods to prepare amines of Formula III and the use of these amines to prepare amides of Formula II are described in WO 03/084963.



Formula III

The terms used in this description have the following meaning:

- (1-4C)alkyl is a branched or unbranched alkyl group having 1, 2, 3 or 4 C atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, and the like;
- (1-6C)alkyl is a branched or unbranched alkyl group having 1, 2, 3, 4, 5, or 6 C atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, sec-pentyl, iso-pentyl, hexyl, sec-hexyl, iso-hexyl and the like;
- Halogen refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine;

For the purposes of the present invention, and according to the practices of Chemical Abstracts Service (see Naming and Indexing of Chemical Substances for CHEMICAL ABSTRACTS, the American Chemical Society, Columbus, Ohio 1987) the indication (*cis*) when naming fused polycyclic compounds such as those of the present invention shall be understood to mean the relative stereochemistry where the ring substituent in position 1 (Formula I) is located on the same

14

side of said ring as the bridgehead substituent (which in Formula I is hydrogen) in position 14b. The meaning of the term (*cis*) will furthermore be clear to those skilled in the art from the illustrations in the various Figures, Diagrams and Reaction Schemes.

- 5 A racemate is a mixture of equal parts of enantiomers; as will be known to those skilled in the art, a racemate, also called racemic mixture or racemic preparation, is optically inactive since the optical activities of the dextrorotatory and laevorotatory enantiomers cancel out. Also see R.T. Morrison and R.N. Boyd, Organic Chemistry (3rd Ed). Allyn & Bacon, Boston, 1973, p 127.
- 10 An enantiomer is called laevorotatory when it is found, upon determination of its optical activity, to produce a counter-clockwise rotation of the plane of polarized light. Likewise, a compound is called dextrorotatory if said rotation of the plane of polarized light is clockwise (Also see R.T. Morrison and R.N. Boyd, Organic Chemistry (3rd Ed). Allyn & Bacon, Boston, 1973, p 119). As will be known to those skilled in the art, however, the sign ('+' or 'plus' for dextrorotatory and '-' or 'minus' for laevorotatory) of the rotation of the plane of polarized light is dependent on the
- 15 temperature, the wavelength of the polarized light, and (when the rotation of a compound is determined in solution) the concentration and the solvent (also see J. March, Advanced Organic Chemistry 2nd Ed. McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo 1977 p 87 ff).
- 20 The progestagen receptor affinity and efficacy of the compounds according to the invention make them suitable for use in control of fertility and reproduction, e.g. in female contraception, and further for female HRT, the treatment of gynaecological disorders, as components of male contraception and in diagnostic methods focussed on the amount and/or location of progesterone receptors in various tissues. For the latter purpose it can be preferred to make isotopically labelled
- 25 variants of the compounds according to the invention.
- The compounds of the invention may further be useful for the treatment of endometriosis, menorrhagia, menometrorrhagia, dysmenorrhoea, acne, fibroids, osteoporosis as well as other bone disorders, bone fraction repair, sarcopenia, frailty, skin ageing, female sexual dysfunction,
- 30 postmenopausal symptoms, atherosclerosis, aplastic anaemia, lipodystrophy, side effects of chemotherapy, tumours (located in e.g. breast, ovary and uterus) and others.

Suitable routes of administration for the compounds of the subject invention (also called active ingredient) are oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal or

parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration or administration via an implant. In a specific embodiment, the compounds can be administered orally.

The exact dose and regimen of administration of the active ingredient, or a contraceptive or pharmaceutical composition thereof, will necessarily be dependent upon the therapeutic effect to be achieved (e.g. contraception, HRT) and may vary with the particular compound, the route of administration, and the age and condition of the individual subject to whom the medicament is to be administered.

A dosage for humans is likely to contain 0.0001-25 mg per kg body weight. The desired dose may be presented as one dose or as multiple sub-doses administered at appropriate intervals.

The present invention thus also relates to contraceptive and pharmaceutical compositions comprising a compound according to Formula I in admixture with pharmaceutically acceptable auxiliaries, and optionally other therapeutic agents. The auxiliaries must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipients thereof.

Pharmaceutical compositions include those suitable for oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration or administration via an implant. The compositions may be prepared by any method well known in the art of pharmacy, for example, using methods such as those described in Gennaro *et al.*, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing company, 1990, see especially Part 8: *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*).

Such methods include the step of bringing in association the active ingredient with any auxiliary agent. The auxiliary agent(s), also named accessory ingredient(s), include those conventional in the art (Gennaro, *supra*), such as carriers, fillers, binders, diluents, disintegrants, lubricants, colorants, flavouring agents, anti-oxidants, and wetting agents.

Pharmaceutical and contraceptive compositions suitable for oral administration may be presented as discrete dosage units such as pills, tablets, dragées or capsules, or as a powder or granules, or as a solution or suspension. The active ingredient may also be presented as a bolus or paste. The compositions can further be processed into a suppository or enema for rectal administration.

16

The invention further includes a contraceptive and a pharmaceutical composition, as hereinbefore described, in combination with packaging material, including instructions for the use of the composition for a use as hereinbefore described.

5

For parenteral administration, suitable compositions include aqueous and non-aqueous sterile injection. The compositions may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed vials and ampoules, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of sterile liquid carrier, for example water, prior to use. For transdermal administration, e.g. gels, patches or sprays can be contemplated. Compositions or formulations suitable for pulmonary administration e.g. by nasal inhalation include fine dusts or mists which may be generated by means of metered dose pressurized aerosols, nebulisers or insufflators.

15 The compounds of the invention can also be administered in the form of devices consisting of a core of active material, encased by a release rate-regulating membrane. Such implants are to be applied subcutaneously or locally, and will release the active ingredient at an approximately constant rate over relatively large periods of time, for instance from weeks to years. Methods for the preparation of implantable pharmaceutical devices as such are known in the art, for example as described in EP 303306.

20

The compounds of the invention can also be administered in the form of a vaginal ring such as described for example in EP 876815.

25 The compounds of the invention may be administered in conjunction with estrogens, androgens, progestagens, antiprogestagens, and other suitable compounds such as folic acid, vitamins, minerals etc.

EXAMPLES

30 The invention is further described in the following examples, which are not in any way intended to limit the scope of the inventions as claimed.

In the examples the following abbreviations are used:

CH₂Cl₂ : dichloromethane
CuBr : copper(I) bromide

17

- CuCN : copper(I) cyanide
CuI : copper(I) iodide
DMSO : dimethyl sulfoxide
DPPA : diphenylphosphoryl azide
5 e.e. : enantiomeric excess
K₂CO₃ : potassium carbonate
M : molar
MgSO₄ : magnesium sulfate
NaHCO₃ : sodium hydrogencarbonate
10 NaOH : sodium hydroxide
Na₂SO₄ : sodium sulfate
NCS : N-chlorosuccinimide
NH₄OH : ammonium hydroxide
NMP : N-methylpyrrolidone
15 NMR : nuclear magnetic resonance
P.S. filter : Phase Separation filter
SiO₂ : silicon dioxide (silica gel)
THF : tetrahydrofuran

20 Example 1

Preparation of (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

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

25 a. 2-[[5-bromo-2,4-difluorophenyl]imino]methyl]phenol

A solution of 2,4-difluoro-6-bromoaniline (5 g, 24 mmol), salicylaldehyde (2.5 mL, 24 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (14 mg, 0.07 mmol) in toluene (120 mL) was heated to reflux in a Dean-Stark apparatus for 2.5 h and then allowed to cool to ambient temperature. After adding triethylamine (1 mL) the reaction mixture was concentrated to give the crude title compound (7.3 g, 30 97%) which was used without further purification. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.95-6.99 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 12.69 (s, 1H). (m/z) = 312 + 314 (M+H)⁺.

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

To a solution of 2-[[5-bromo-2,4-difluorophenyl]imino]methyl]phenol (14.5 g, 46.5 mmol) in DMSO (0.43 L), K₂CO₃ (12.8 g, 71.8 mmol) and 18-Crown-6 (145 mg, 0.55 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 140 °C for 2.5 h and then allowed to cool to ambient temperature. Water (0.6 L) was added and the product was collected by filtration, washed with water and dried under reduced pressure to yield the title compound (15.7 g, 100%) which was used without further purification. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.93-6.96 (d, J = 8.2, 1H), 7.10-7.14 (d, J = 8.2, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.55-7.57 (d, J = 7.8, 1H), 8.47 (s, 1H). (m/z) = 292 + 294 (M+H)⁺.

c. (±)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid

Glutaric anhydride (7.2 g, 63 mmol) was added to a stirred solution of 8-bromo-7-fluoro-dibenz[*b,f*][1,4]oxazepine (46.5 mmol) in xylene (26 mL) and the mixture was heated to 140 °C for 120 h. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature, ether was added and the solution extracted (3×) with 2M NaOH. The pH of the combined extracts was adjusted to pH 4 by adding 3M hydrochloric acid. The product was collected by filtration and dried to yield the title compound (14.1 g, 81%) which was used without further purification. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.03-2.14 (m, 1H), 2.31-2.4 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 5.46-5.49 (m, 1H), 7.05-7.09 (d, J = 8.6, 1H), 7.11-7.32 (m, 4H), 7.56-7.59 (d, J = 7.8, 1H). (m/z) = 406 + 408 (M+H)⁺.

d. Methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate

To a solution of (±)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid (13.1 g, 32.3 mmol) in toluene (660 mL), triethylamine (7.6 mL, 54 mmol) and diphenyl phosphorazidate (9.1 mL, 42 mmol) were added. The reaction mixture was heated to reflux for 2 h. Subsequently, methanol (31.9 mL, 787 mmol) was added and stirring was continued for 2 h at 70 °C. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was dried over P.S. filter and evaporated, to give the crude title compound (30.5 g, 100%) which was used without further purification. (m/z) = 435 + 437 (M+H)⁺.

e. Methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate

Borane-tetrahydrofuran complex (1.0 M in THF, 970 mL, 970 mmol) was added dropwise to a stirred solution of methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-

A

dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (105.2 g, 242 mmol) in THF (1 L). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 3 h. Subsequently, hydrochloric acid (1M) was added dropwise until evolution of gas ceased ($\pm$ 550 mL). The resulting mixture was stirred for 1h and then diluted with ethyl acetate; the organic layer was washed with water and brine. After drying (MgSO₄) the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the crude title compound (98.5 g, 97%). (m/z) = 421 + 423 (M+H)⁺.

f. ($\pm$)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amine

A mixture of acetic acid (40 mL) and hydrogen bromide (48%, 20 mL) was added to methyl ($\pm$)-(cis)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (20.2g, 48 mmol) and stirred overnight at 100 °C. After cooling down the reaction mixture was poured into a cold 1M NaOH solution. It was extracted with CH₂Cl₂ and the organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the crude title compound (15.9 g, 91%) which was used without further purification. (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺.

g. (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amine (4S)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-4-phenyl-1,3,2-dioxaphosphorinane 2-oxide (1:1)

To a solution of ($\pm$)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amine (18.58g, 51.18mmol) in 300 mL of CH₂Cl₂ and 60 mL of 2-propanol at 50 °C was added a warm solution of (+)-phencyphos (6.19, 25.59 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) and 2-propanol (75 mL). The mixture was heated at 86 °C. About 500 mL of CH₂Cl₂ was removed by careful evaporation, and 310 mL of 2-propanol was added; the mixture was then further concentrated until a final weight of ca. 250 g, and then gradually cooled down to 35°C. After 1h, the formed crystals were collected by filtration, washed with 2-propanol and dried to yield 12.7 g of crude product (e.e. = 95%). This compound was further recrystallized from methanol : CH₂Cl₂ : 2-propanol (7 : 5 : 2) to give the title compound (12.3 g, 39%, e.e. = 99.8%).

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

1M NaOH (580 ml, 580 mmol) was added to a solution of (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-amine (4S)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-4-phenyl-1,3,2-dioxaphosphorinane 2-oxide (1:1) (45,42 g 75 mmol) in 1L of ethanol : CH₂Cl₂ (1 : 9), and the resulting biphasic mixture was vigorously stirred at ambient temperature for 0.5 h. The

aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (400 mL) and the combined organic layers were washed with 0.4M NaOH, dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to yield the title compound (27.2 g, 100%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40-1.51 (m, 1H), 1.69-1.89 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 6.87-6.90 (d, J = 8.0, 1H), 7.03-7.30 (m, 5H). ¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) -118.27. (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺. (e.e. = 99.9%) (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : ethanol = 8 : 2). (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺. [α]_D^{20.5} = -202° (c = 1.0, CHCl₃)

i. (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d]

[1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

To a solution of (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amine (27.51 g, 75.78 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂ (866 mL) and pyridine (33.56 mL), trifluoroacetic anhydride (33.84 mL, 242 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h. The crystals formed were collected by filtration, washed with CH₂Cl₂ and with water, and dried under reduced pressure to yield the title compound (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (31.36 g, 90%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 1.60-1.85 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.73-3.80 (d, J = 12.9, 1H), 4.07-4.10 (d, J = 9.7, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H), 9.18-9.21 (d, J = 9.7, 1H). (m/z) = 459 + 461 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -197° (c = 1.0055, THF).

Example 2

Preparation of (-)-(cis)-N-(7-cyano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

(Formula I, R1 = CF₃, R2 = R3 = R4 = R5 = H)

A mixture of (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (17 g, 37 mmol), CuCN (8.19, 91.5 mmol), CuI (0.754 g, 3.9 mmol) and NMP (178 mL) was stirred for 20 min. at 180 °C, 300 Watt with cooling in microwave (in 5 portions). After cooling down, the reaction mixture was poured into water, diluted with NH₄OH-solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The white solid that remained was washed with diethyl ether and crystallized to give the title compound (8.1 g, 54%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 1.66 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.14 (d, J = 10.01, 1H), 4.39 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.74, 7.3 and 1.32 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.74 and 1.70 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.93 and 1.32 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.93, 7.37 and 1.32 Hz, 1H),

7.42 (d, J = 9.44, 1H), 7.57 (d, J = 6.42, 1H), 9.21 (d, J = 10.01, 1H). ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO) -119.08 (Ar-F), -74.96 (COCF₃). e.e. = 100%. (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : isopropanol = 9 : 1). (m/z) = 405 (M+H)⁺. [α]_D^{20.5} = -214° (c = 1.03, THF).

5

Example 3

Preparation of (-)-(cis)-N-[6-chloro-7-cyano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide

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

- 10 To a suspension of (-)-(cis)-N-[7-cyano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (17.1 g, 42.2 mmol) in THF were added NCS (6.16 g, 46.4 mmol) and hydrochloric acid (7.8 mL, 46.4 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2.5 h. The reaction mixture was then poured into water and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ (aq) and with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford the crude compound which was purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/heptane) to give (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (16.1 g, 78%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.64 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.44 (d, J = 1.55 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 4H), 7.66-7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H). ¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) -105.82 (Ar-F), -76.33 (COCF₃). e.e. = 100% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : isopropanol = 9 : 1) (m/z) = 440 (M+H)⁺. [α]_D^{20.5} = -197° (c = 1.11, THF),

Example 4

- 25 **Preparation of (-)-(cis)-N-(6,7-dicyano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide**

(Formula I, R1 = CF₃, R2 = CN, R3 = R4 = R5 = H)

- A mixture of (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (7.66 g, 17.4 mmol), CuCN (3.9, 43.5 mmol), CuBr (2.5 g, 17.4 mmol) and NMP (105 mL) was stirred 20 min. at 180 °C, 300 Watt with cooling in microwave (in 3 portions). After cooling down to room temperature, the reaction mixture was poured into water (1L), stirred for 10 min and the precipitate isolated. The precipitate was redissolved in ethyl acetate and the solids were removed by filtration. The clear ethyl acetate solution was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness to give the crude compound which was purified by flash chromatography (SiO₂, heptane : ethyl acetate : CH₂Cl₂ = 7 :

2 : 1) and crystallized to give the title compound (4.09 g, 54%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 1.68 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.37 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.18-7.38 (m, 4H), 7.88 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H). ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO) -113.21 (Ar-F), -74.82 (COCF₃). e.e. = 99.9% (chiralpak AS-H 25*0.46 cm, heptane : isopropanol = 8 : 2). (m/z) = 431 (M+H)⁺. [α]_D^{20.5} = -267° (c = 1.11, THF).

Example 5

Preparation of (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f] pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

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

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

To a solution of 4-bromo-3-fluorophenol (89 g, 465.9 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂ (940 mL) and H₂SO₄ (52.1 mL, 978 mmol) at 0 °C, HNO₃ (65%) (32.9 mL, 468 mmol) was added dropwise (the mixture turned from colourless to black). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then poured into water. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the crude compound which was purified by flash chromatography (SiO₂, heptane/toluene 1 : 3) to give 4-bromo-5-fluoro-2-nitrophenol (49.5 g, 45%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.95 (d, J = 9.0, 1H), 8.38 (d, J = 6.2, 1H), 10.69 (s, 1H).

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

A suspension of Na₂S₂O₄ (51.6 g, 296 mmol) in water (122 mL) was added slowly to a refluxed mixture of 4-bromo-5-fluoro-2-nitrophenol (14 g, 59.3 mmol) in ethanol (1000 mL). The resulting mixture was refluxed for 1 h. After cooling down the salts were filtered off and the filtrate was partially concentrated. Brine was added, extracted with diethyl ether, the extract dried and concentrated to give the crude title compound which was used without further purification (9.2 g, 75%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 4.65 (br, 2H), 6.60 (d, J = 11.3, 1H), 6.76 (d, J = 7.8, 1H), 9.80 (br, 1H).

c. 4-bromo-2-[(2,4-difluorophenyl)methylene]amino]-5-fluorophenol

A solution of 2-amino-4-bromo-5-fluorophenol (10.1 g, 49 mmol), 2,4-difluorobenzaldehyde (5.36 mL, 49 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (100 mg, 0.52 mmol) in toluene (250 mL) was heated to reflux in a Dean-Stark apparatus for 0.5 h and then allowed to cool to ambient temperature. After adding triethylamine (1 mL) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude compound which was used without further purification. (16.1 g, 99%). ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) 6.83 (d, J = 10.2, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.6, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.85 (s, 1H).

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

5 To a solution of 4-bromo-2-[(2,4-difluorobenzylidene)amino]-5-fluorophenol (15 g, 45.4 mmol) in 60 mL of DMF, Cs₂CO₃ (22 g, 67.5 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 3 h and then allowed to cool to ambient temperature. Water was added and the product was collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to yield the title compound which was used without further purification (14.1 g, 100%). ¹H-NMR (400 MHz, 10 CDCl₃) 6.82-6.99 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.8, 1H), 8.38 (s, 1H).

e. (±)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid

15 Glutaric anhydride (7.93 g, 69.5 mmol) was added to a stirred solution of 8-bromo-3,7-difluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepine (14.4 g, 46.4 mmol) in xylene (30 mL) and the mixture was heated to 150 °C for 72 h. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature, and diethyl ether was added. The product was collected by filtration and dried to yield the title compound which was used without further purification (16.2, 82%).

20 **f. methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate**

To a solution of (±)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid (16.2 g, 38.2 mmol) in toluene (500 mL), triethylamine (9.7 mL, 68 mmol) and DPPA (10.6 mL, 49.1 mmol) were added. The reaction 25 mixture was heated to reflux for 2 h. Subsequently, methanol (40 mL) was added and stirring was continued overnight at 70 °C. After cooling down, the reaction mixture was washed with 0.5 M NaOH-solution (3x), dried (Na₂SO₄), and evaporated to afford the title compound which was used without further purification (17.3 g, 100%). (m/z) = 453 + 455 (M+H)⁺.

30 **g. methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate**

Borane (1.0 M in THF, 38.3 mL, 38.3 mmol) was added dropwise to a stirred solution of methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (38.2 mmol) in THF (200 mL). The resulting mixture was stirred at 35 30 °C for 1 h. Subsequently, water was added dropwise until evolution of gas ceased. The resulting

24

mixture was stirred for 1 h and then diluted with ethyl acetate (300 mL) and washed with brine. After drying (Na_2SO_4) the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the crude title compound (16.7 g, 100%). (m/z) = 439 + 441 ($M+H$)⁺.

5 **h. (±)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine**

A mixture of acetic acid (80 mL) and hydrogen bromide (48%, 40 mL) was added to methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (38.2 mmol), and the mixture stirred overnight at 100 °C. After cooling down the reaction mixture was poured into a cold 1N NaOH solution (pH 9). It was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the crude title compound (12.7 g, 87%) which was used without further purification. (m/z) = 381 + 383 ($M+H$)⁺.

15 **i. (-)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine (4*S*)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-4-phenyl-1,3,2-dioxaphosphorinane 2-oxide (1 : 1)**

To a solution of (±)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine (12.06 g, 31.65 mmol) in 120 mL of CH_2Cl_2 , 25 mL of 2-propanol and 25 mL of ethanol at 40 °C was added a warm solution of (+)-phencyphos (3.84 g, 15.82 mmol) in 50 mL of CH_2Cl_2 , 25 mL of 2-propanol and 25 mL of ethanol. The mixture was heated at 40 °C, CH_2Cl_2 was carefully evaporated until a small amount of crystals was formed, and then the mixture was gradually cooled down to ambient temperature. The precipitate was filtered off and recrystallized to yield the title compound (3.94 g, 20%).

25

j. (-)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine

To a solution of the phencyphos salt obtained in the previous step (3.94 g 6.32 mmol) in 150 mL of ethanol : CH_2Cl_2 (1 : 9), 1N NaOH (45 ml, 45 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 1 h at ambient temperature. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with 0.5N NaOH, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to yield the crude title compound (2.32 g, 96%). e.e. = 98.9% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : 2-propanol = 9 : 1).

30

25

k. (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

To a solution of (-)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine (2.32 g, 6.09 mmol) in a mixture of methanol (80 mL) and triethylamine (5.1 mL, 36.3 mmol), ethyl trifluoroacetate (4.3 mL, 36.3 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2h. Water (120 mL) was added and stirred for additional 10 min. The formed precipitate was filtered off to yield the title compound (2.74 g, 94%).

l. (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

A mixture of 2.74 g (5.74 mmol) of (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, CuCN (1.3 g, 14.3 mmol), CuI (0.123 g, 0.57 mmol) and NMP (25 mL) was stirred in a microwave for 20 min. at 180 °C, 300 Watt with cooling. After cooling down, the reaction mixture was poured into water (500 mL). The precipitate, containing product and salts, was redissolved in ethyl acetate and the salts were filtered off. The organic layer was washed with NH₄OH-solution, water, and brine, dried, and concentrated to give the crude compound which was crystallized to give the title compound (1.45 g, 59%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 1.60-1.86 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.133 (d, J = 10.0, 1H), 4.35 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.7, 1H), 7.6 (d, J = 6.3, 1H), 9.23 (br-d, J = 7.8, 1H). (m/z) = 424 (M+H)⁺.

m. (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

Preparation analogous to Example 3 from (3.42 mmol) of (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, to afford the crude compound which was purified by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/toluene 1 : 9) and crystallized to give (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (0.719 g, 46%). Mp. 174-175 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.66 (br, 1H). e.e. = 100%, R_f = 25.0 min. (chiralpak OJ-H 25*0.46 cm, heptane : ethanol = 9 : 1). (MIM) = 457. [α]_D²⁰ = -192° (c = 0.885, THF)

Example 6

26

Preparation of (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)acetamide

(Formula I, R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = H, R5 = F)

5 a. 4-bromo-2-[(2,6-difluorophenyl)methylene]amino]-5-fluorophenol

Preparation analogous to Example 5, step c, from 2-amino-4-bromo-5-fluorophenol (11 g, 53.4 mmol) and 2,6-difluorobenzaldehyde (5.8 mL, 53.4 mmol) gave 4-bromo-2-[(2,6-difluorobenzylidene)amino]-5-fluorophenol (17.62 g, 100%) $\%$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.83 (d, J = 10.2, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.85 (s, 1H).

10

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

Preparation analogous to Example 5, step d, from 4-bromo-2-[(2,6-difluorobenzylidene)amino]-5-fluorophenol (53.4 mmol) and Cs₂CO₃ (26 g, 80 mmol) gave the title compound (16.1 g, 97%).

15 c. (±)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid

Preparation analogous to Example 5, step e, from 8-bromo-1,7-difluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepine (8 g, 25.8 mmol) and glutaric anhydride (5.9 g, 51.6 mmol). After cooling down, the reaction mixture was dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford the title carboxylic acid (10.9 g, 100%)

20

d. methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate

Preparation analogous to Example 5, step f, from (±)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid (10.94 g, 25.8 mmol), triethylamine (6.4 mL, 45.6 mmol), DPPA (7.2 mL, 33.31 mmol) and methanol (29 mL). The crude compound was purified by flash chromatography (SiO₂, toluene : ethyl acetate 6 : 4) to give methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (11 g, 94%).

30

e. methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate

Preparation analogous to Example 5, step g, from methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (11 g, 24 mmol), borane (1.0 M in THF, 24.2 mL, 24.2 mmol) gave the crude title compound (10.5 g, 100%).

35

27

f. **(±)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine**

Preparation analogous to Example 5, step h, from methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (1.9 g, 4.3 mmol), acetic acid (9 mL) and hydrogen bromide (48%, 5 mL) gave the crude title compound (1.44 g, 88%).

g. **(-)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine (4*S*)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-4-phenyl-1,3,2-dioxaphosphorinane 2-oxide (1 : 1)**

Preparation analogous to Example 5, step i, from 2.2 g, (5.77 mmol) of (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine, 0.7 g, (2.88 mmol) of (+)-phencyphos, CH₂Cl₂ (100 mL), ethanol (5 mL) and 2-butanone (50 mL). Recrystallization gave the title compound (0.8 g, 27%).

h. **(-)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine**

Preparation analogous to Example 5, step j, from the phencyphos salt obtained in the previous step (1.33 g, 2.13 mmol) gave the title compound (0.8 g, 99%). e.e. = 99.7% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : 2-propanol = 8 : 2).

i. **(-)-(cis)-N-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)acetamide**

To a solution of 0.4 g (1.05 mmol) (-)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine in a mixture of CH₂Cl₂ (10 mL) and triethylamine (0.44 mL, 3.15 mmol), acetyl chloride (0.187 mL, 2.62 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added and it was stirred at ambient temperature for 1h. Saturated (aq) NaHCO₃ was added and the organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford the crude compound which was used without further purification (0.44 g, 100%).

j. **(-)-(cis)-N-(7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)acetamide**

Preparation analogous to Example 5, step l, from (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)acetamide (0.46 g, 1.08 mmol), CuCN

(0.246 g, 2.71 mmol) and CuI (0.024 g, 0.108 mmol) gave the crude compound which was purified by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ : ethyl acetate) to give the title compound (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)acetamide (0.277 g, 69%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO), 1.50 (s, 3H), 1.54-1.75 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.6, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.6, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.44 (d, J = 10.2, 1H), 7.57 (d, J = 7.0, 1H), 7.75 (br-d, J = 9.4, 1H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO) -119, -113. (m/z) = 370 (M+H)⁺.

k. (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)acetamide

Preparation analogous to Example 3 from (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)acetamide (0.277 g, 0.75 mmol) and NCS (0.10 g, 0.75 mmol). The crude compound was purified by HPLC to give the title compound (0.19 g, 62%). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) 1.46-1.57 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.31 (d, J = 11.6, 1H), 4.38 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.7, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.64 (d, J = 9.8, 1H), 7.81 (br-d, J = 9.8, 1H). e.e. = 100%, R_f = 17.8 min. (chiralpak OD-H 25*0.46 cm, heptane : ethanol = 9 : 1). (MIM) = 403. [α]_D²⁰ = -207° (c = 1.0025, THF).

Example 7

Preparation of (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido [1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide
(Formula I, R1 = CF₃, R2 = Cl, R3 = F, R4 = R5 = H)

a. 2-[(5-bromo-2,4-difluorophenyl)imino]methyl]-6-fluorophenol

Preparation analogous to Example 5, step c, from 5-bromo-2,4-difluoroaniline (12.2 g, 58.57 mmol) and 3-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde (8.2 g, 58.57 mmol) gave the title compound (19.3 g, 100%).

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

Preparation analogous to Example 5, step d, from 2-[(5-bromo-2,4-difluorophenyl)iminomethyl]-6-fluorophenol (58.57 mmol) and Cs₂CO₃ (29 g, 89 mmol) gave the title compound (16.6 g, 91%).

c. (±)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid

Preparation analogous to Example 5, step e, from 8-bromo-4,7-difluoro-dibenz[*b,f*][1,4]oxazepine (16.6 g, 53.54 mmol) and glutaric anhydride (9.15 g, 80.3 mmol) gave the title compound (13 g, 57%).

5 **d. methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate**

Preparation analogous to Example 5, step f, from (±)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-carboxylic acid (13 g, 30.66 mmol), triethylamine (7.5 mL, 53 mmol), DPPA (8.5 mL, 30.66 mmol) and methanol (32 mL) gave
10 the crude compound (13.9 g, 100%).

e. methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate

Preparation analogous to Example 5, step g, from methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,11-difluoro-
15 1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (30.66 mmol), borane (1.0 M in THF, 31 mL, 31 mmol) gave the crude title compound (13.4 g, 100%).

f. (±)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine

20 Preparation analogous to Example 5, step h, from methyl (±)-(cis)-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-yl)carbamate (30.66 mmol), acetic acid (50 mL) and hydrogen bromide (48%, 30 mL) gave the crude title compound (11.68, 100%).

25 **g. (-)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine (4S)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-4-phenyl-1,3,2-dioxaphosphorinane 2-oxide (1 : 1)**

Preparation analogous to Example 5, step i, from (±)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine (30.5 mmol) and (+)-phencyphos
30 (3.7 g, 15.29 mmol) in CH₂Cl₂ (160 mL), and ethanol (100 mL). Recrystallization gave the title compound (2.55 g, 17%).

h. (-)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazepine-1-amine

Preparation analogous to Example 5, step j, from the phencyphos salt obtained in the previous step (2.55 g, 4.1 mmol) gave the title compound (1.51 g, 97%). e.e. = 99.8% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : ethanol = 8 : 2).

5 i. (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

Preparation analogous to Example 5, step k, from (-)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepine-1-amine (1.51 g, 4.0 mmol) gave the title compound (1.73 g, 91%).

10

k. (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

Preparation analogous to Example 5, step l, from (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (1.73 g, 3.63 mmol), CuCN (0.85 g, 9.0 mmol) and CuI (0.08 g, 0.36 mmol) gave the title compound (1.3 g, 82%).

15

l. (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

20

Preparation analogous to Example 3 from (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (1.3 g, 3.07 mmol) and NCS (0.42 g, 3.07 mmol). The crude compound was purified by crystallization to give (-)-(cis)-N-(2H-6-chloro-7-cyano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-

25

d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (0.57 g, 40%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.66 (m, 1H), 1.89-2.1 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.04-7.22 (m, 4H), 7.64 (br, 1H). e.e. = 100%, R_f = 22.9 min. (chiralpak OJ-H 25*0.46 cm, heptane : ethanol = 9 : 1). (MIM) = 457. [α]_D²⁰ = -196° (c = 1.01, THF).

Example 8

30

Preparation of (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

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

35

a. (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

Preparation analogous to Example 5, step k, from 0.408 g (1.07 mmol) of (-)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepine-1-amine (Example 6, step h) gave the title compound (0.486 g, 95%).

5 **b. (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide**

Preparation analogous to Example 5, step l, from (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (0.486 g, 1.01 mmol), CuCN (0.23 g, 2.57 mmol) and CuI (0.022 g, 0.1 mmol) gave the title compound (0.397 g, 92%). Mp. 262-263 °C. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) 1.59-1.65 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.93 (d, J = 14.5, 1H), 4.40 (d, J = 11, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.7, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.48 (d, J = 10.4, 1H), 7.63 (d, J = 6.4, 1H), 9.36 (br-d, J = 11.0, 1H). e.e. = 100%, R_f = 16.5 min. (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : 2-propanol = 9 : 1). (MIM) = 423. [α]_D²⁰ = -224° (c = 1.08, THF).

15 **Example 9**

Preparation of (-)-(cis)-N-(6-chloro-7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide

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

20 Preparation analogous to Example 3 from (-)-(cis)-N-(7-cyano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (0.245 g, 0.58 mmol) and NCS (0.08 g, 0.58 mmol). The crude compound was purified by HPLC to give the title compound (0.159 g, 60%). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 1.55 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.62 (d, J = 14.5, 1H), 4.47 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.2, 1H), 2.36 (m, 25 1H), 7.68 (d, J = 10.4, 1H), 9.39 (br, 1H). e.e. = 100%, R_f = 5.9 min. (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptane : ethanol = 9 : 1). (MIM) = 457. [α]_D²⁰ = -198° (c = 1.0075, THF).

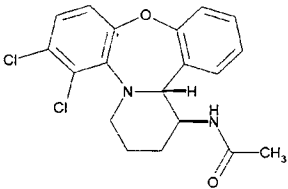
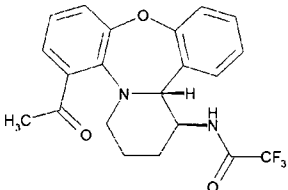
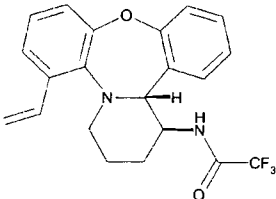
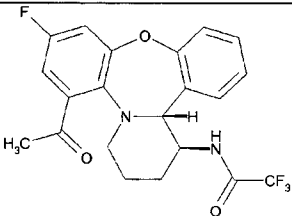
30 **Example 10**

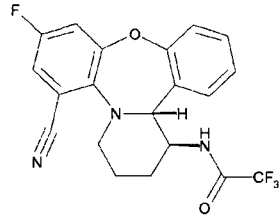
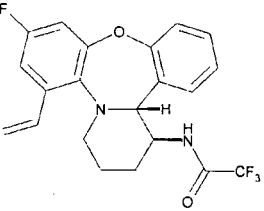
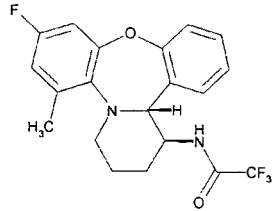
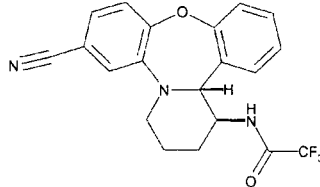
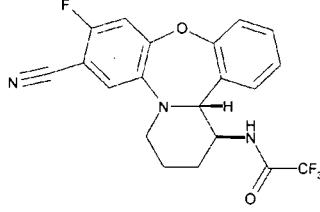
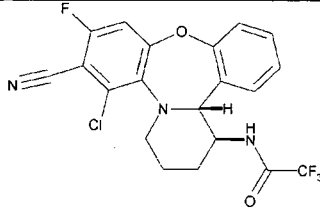
In vivo activity in rat

Ovulation inhibition after oral administration of the compounds of the invention was studied in mature cyclic rats. Animals were treated with test compound (oral administration) for 1 complete cycle (4 days, from oestrus to pro-oestrus) and the number of ova in the oviduct was microscopically assessed at autopsy in the morning of the next (expected) oestrus. The average number of ova per rat was calculated; the minimal active dose (MAD) is defined as the level at which the average number of ova is reduced by 60% relative to placebo-treated animals.

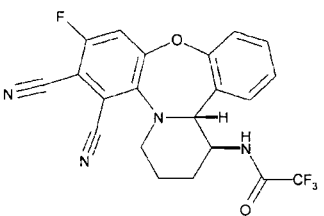
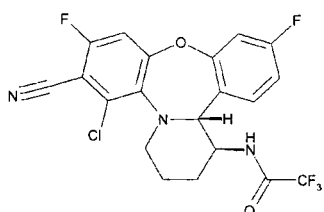
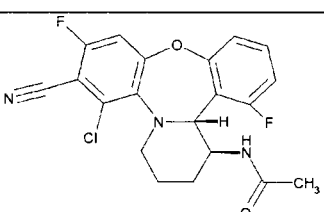
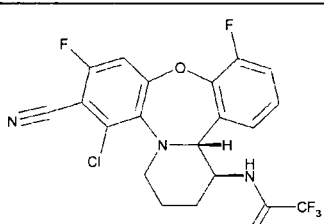
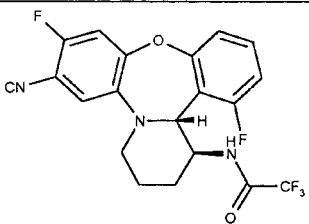
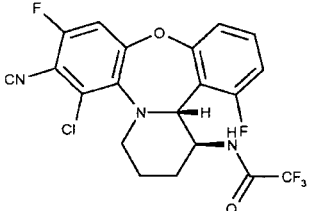
As is evident from Table 1, compounds of the present invention have a much higher activity *in vivo*. Unexpectedly and surprisingly, the particular combination of 7-cyano and 8-fluoro substituents produces an activity profile superior to that of related compounds with only a minor difference in substitution pattern, such as compounds with a 7-cyano but without a fluorine in position 8, or with a 8-fluoro substituent but without a cyano substituent in position 7, or those which combine a cyano and a fluoro substituent in positions other than 7 and 8.

Table 1: In vivo progestagenic activity (ovulation inhibition in rat) of 7-cyano-8-fluoro compounds of the present invention and of comparable compounds with different substitution patterns.

Example number	structure	MAD (mg/kg)
example 47 of WO03/084963		> 4
eutomer of example 52 of WO03/084963		> 4
eutomer of example 54 of WO03/084963		> 4
example 57 of WO03/084963		> 4

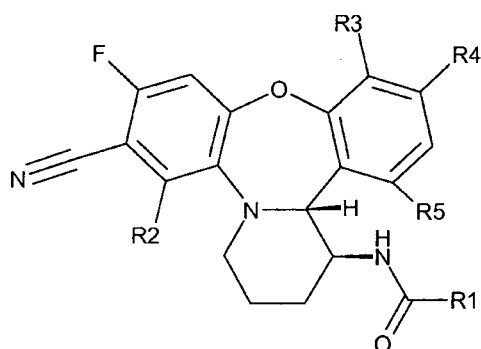
eutomer of example 58 of WO03/084963		0.38
example 59 of WO03/084963		> 4
example 60 of WO03/084963		ca 1
eutomer of example 63 of WO03/084963		ca 4
Example 2		0.014
Example 3		0.08

34

Example 4		0.02
Example 5		≤ 0.025
Example 6		< 0.02
Example 7		0.025
Example 8		0.01
Example 9		< 0.02

35

1. A (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*]oxazepine-1-amine compound according to Formula I



Formula I

5 wherein

R1 is (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms; and
R2 is selected from the group consisting of H, halogen, (1-6C)alkyl, and CN; and
R3, R4, R5 each are independently H or F.

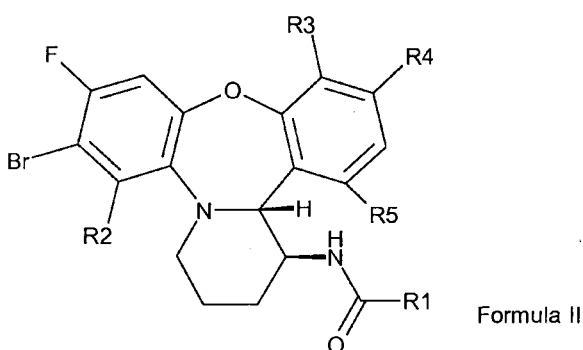
- 10 2. A compound according to claim 1 characterized in that R2 is H.
3. A compound according to claim 1 characterized in that R2 is Cl.
4. A compound according to claim 1 characterized in that R2 is CN.
- 15 5. A compound according to claims 1-4 characterized in that R3 is H, R4 is H and R5 is H.
6. A compound according to claims 1-4, characterized in that R3 is F and R4 and R5 are H.
- 20 7. A compound according to claims 1-4, characterized in that R4 is F and R3 and R5 are H.
8. A compound according to claims 1-4, characterized in that R5 is F and R3 and R4 are H.
9. A compound according to claims 1-8 characterized in that R1 is CF₃.
- 25 10. A compound according to claims 1-8 characterized in that R1 is CH₃.

36

11. A compound according to claim 1 wherein R1 is CF₃ and each one of R2, R3, R4 and R5 is H.
- 5 12. A compound according to claim 1 wherein R1 is CF₃, R2 is Cl and each one of R3, R4 and R5 is H.
13. A compound according to claim 1 wherein R1 is CF₃, each one of R2, R3 and R4 is H, and R5 is F.
- 10 14. A compound according to claim 1 wherein R1 is CF₃, R2 is Cl, both R3 and R4 are H, and R5 is F.
15. A compound according to claims 1-14 which is laevorotatory.
- 15 16. The compound according to any one of claims 1-15 for use in therapy.
17. A contraceptive composition comprising a compound according to any one of claims 1-15 and a contraceptively acceptable carrier.
- 20 18. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-15 and a pharmaceutically acceptable carrier.
19. A pharmaceutical composition according to claim 18 for hormone replacement therapy.
- 25 20. A pharmaceutical composition according to claim 18 for the treatment of a gynaecological disorder.
21. A use of a compound according to any one of claims 1-15 for the manufacture of a medicament.
- 30 22. A use of a compound according to any one of claims 1-15 for the manufacture of a contraceptive.
23. A use according to claim 21 wherein the medicament is for hormone replacement therapy or
- 35 for the treatment of a gynaecological disorder.

37

24. A method of contraception comprising administering a contraceptively effective amount of a compound according to any one of claims 1-15 to a subject in need thereof.
- 5 25. A method of hormone replacement therapy comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-15 to a subject in need thereof.
- 10 26. A method of treating a gynaecological disorder comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-15 to a subject in need thereof.
27. A (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pyrido[1,2-*d*]oxazepine-1-amine compound according to Formula II



15 wherein R1 is (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms; and
R2 is H; and
20 R3, R4, R5 each are independently H or F.

28. The use of a compound according to claim 27 for the production of a compound according to any one of claims 1-15.
- 25 29. A method of producing a compound of Formula I by converting a compound of Formula II into a compound of Formula I.

37

MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA PIRIDOOXAZEPINA

La presente invención se relaciona con derivados (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepina-1-amina que son moduladores de los
5 receptores de progesterona, con su aplicación en el campo de contracepción, terapia de reemplazo hormonal (HRT) o terapia de trastornos ginecológicos, así como también terapia adyuvante en cáncer y otras enfermedades, y con métodos para elaboración y uso de tales compuestos.

- 10 Los receptores intracelulares son una clase de proteínas relacionadas estructuralmente involucradas en la regulación de transcripción génica. Los receptores esteroides son un subconjunto de estos receptores, que incluyen el receptor de progesterona (PR), receptor de andrógeno (AR), receptor de estrógeno (ER), receptor glucocorticoide (GR) y receptor mineralocorticoide (MR).
- 15 La regulación de un gen requiere el receptor intracelular y un ligando correspondiente que tiene la capacidad de unir selectivamente al receptor en una forma que afecte la transcripción génica.

Los moduladores del receptor de progesterona (progestágenos y
20 antiprogestágenos) se conocen por jugar un papel importante en la salud de la mujer. El ligando natural para PR es la hormona esteroide de progesterona, pero se han elaborado compuestos sintéticos que también pueden servir como ligandos (ver por ejemplo Jones et al, Patente U.S. No. 5688810).

- 25 Los progestágenos son ampliamente utilizados actualmente para contracepción hormonal y en HRT. Otras aplicaciones clínicas importantes de los progestágenos son el tratamiento de trastornos ginecológicos (por ejemplo endometriosis,

39

dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, síndrome premenstrual severo), cáncer de mama, trastornos del estado de ánimo y sofoco, y apoyo luteínico durante IVF. Adicionalmente, ellos se aplican en combinación con otras hormonas y/o otras terapias que incluyen, sin limitación, agentes quimioterapéuticos tal como

5 agentes citostáticos y citotóxicos, modificadores inmunológicos tal como interferones y interleuquinas, hormonas en crecimiento u otras citoquinas, terapias de hormona, cirugía y terapia de radiación.

Los progestágenos esteroides actuales se han probado por ser bastante seguros y

10 ser bien tolerados. Algunas veces, sin embargo, se han reportado efectos colaterales (por ejemplo dolor ligero de la mama, jaquecas, depresión, y ganancia de peso) que se atribuyen a aquellos progestágenos esteroides, solos o en combinación con compuestos estrogénicos. Adicionalmente, los ligandos esteroides para un receptor a menudo muestran reactividad cruzada con otros

15 receptores esteroides. Muchos progestágenos esteroides también unen por ejemplo al receptor de andrógeno, mientras que muchos antiprogestágenos tienen afinidad para el receptor glucocorticoide.

Progestágenos no esteroides no tienen similitud estructural con esteroides y por lo

20 tanto se puede esperar que presente comportamiento diferencial con respecto a las propiedades fisicoquímicas, parámetros farmacocinéticos (PK), o distribución del tejido (por ejemplo SNC versus periférico), y, de manera más importante, puede mostrar ninguna o menor reactividad cruzada con otros receptores esteroides. Por lo tanto, se puede esperar clasificar los progestágenos no

25 esteroides de forma diferente en estos aspectos y así ofrecer ventajas sobre los progestágenos esteroides cuando se aplican en terapia.

Un grupo de moléculas no esteroideas que contienen un sistema 1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d]oxazepina como un núcleo, se han descrito como moduladores del receptor de progesterona no esteroide con afinidad para el receptor de progesterona (WO 03/084963). Los compuestos descritos allí

5 muestran una actividad agonística moderada a fuerte in vitro hacia el receptor de progesterona. Los compuestos más activos muestran una afinidad de 10 nM o menos. Adicionalmente, algunos de los compuestos de la WO 03/084963 muestran una actividad antiprogestagénica in vitro débil a moderada.

10 Los compuestos de la presente invención muestran similar actividad agonística in vitro como los compuestos de la WO 03/084963. De manera sorprendente sin embargo, la combinación particular de los sustituyentes específicos, más específicamente un sustituyente nitrilo en la posición 7 en combinación con un sustituyente flúor en la posición 8, origina una actividad progestagénica in vivo

15 mejorada, como se indica por los resultados del ensayo de inhibición en la ovulación. Esto da a los compuestos de la presente invención una ventaja sobre los compuestos conocidos que tienen una estructura similar: como se reconoce por aquellos expertos en la técnica, una actividad in vivo alta en un ensayo de prueba es altamente indicador de una actividad fuerte luego de la aplicación en

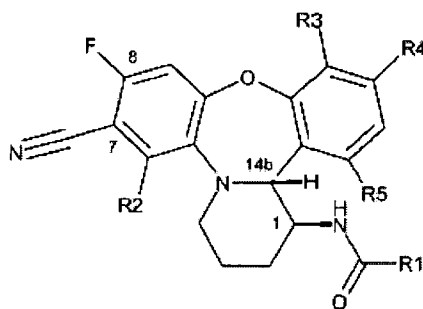
20 terapia, especialmente en sujetos humanos. Más aún, los expertos reconocerán que cuando se utiliza ensayo in vivo en la administración oral, una actividad mayor (es decir, una actividad que se puede lograr al administrar cantidades relativamente bajas del compuesto) es una propiedad deseable para los compuestos que se pueden administrar por ejemplo en terapia mediante una ruta

25 oral.

41

La presente invención proporciona así compuestos que ejercen un efecto progestagénico in vivo fuerte. Más particularmente, la presente invención se relaciona con compuestos y composiciones (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d]oxazepina-1-amina que son agonistas de progesterona de alta afinidad que también muestran una potencia progestagénica in vivo altamente destacada.

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



Fórmula I

en donde

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

R2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo (1-6C), y CN; y

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

En una modalidad específica R1 es CF₃. En otra modalidad, R1 es CH₃.

En una modalidad, R2 es H. En otra modalidad, R2 es Cl y en todavía otra modalidad R2 es CN.

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

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

5 En una modalidad, R5 es H, en otra modalidad R5 es F.

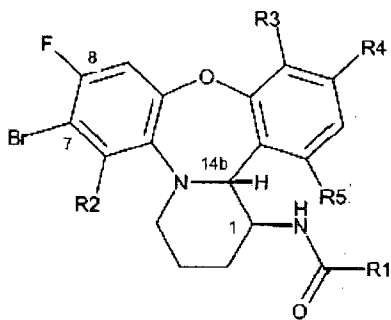
En una modalidad, R3, R4 y R5 son H. En otra modalidad, R3 es F y R4 y R5 son H. En otra modalidad, R4 es F y R3 y R5 son H y en todavía otra modalidad R5 es F y R3 y R4 son H.

10

En una modalidad específica, R1 es CF₃, R2 es H, R3 es H, R4 es H y R5 es H.

En otra modalidad específica, R1 es CF₃, R2 es Cl, R3 es H, R4 es H y R5 es H.

15 Adicionalmente, la presente invención proporciona compuestos útiles como intermedios o precursores en preparar compuestos de la fórmula I en donde R1, R3, R4 y R5 tienen el significado dado previamente y en donde R2 es H. Estos compuestos (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*]oxazepina-1-amina tienen la Fórmula general II en donde R1 es alquilo (1-4C), opcionalmente sustituido con
20 uno o más átomos de halógeno.



Fórmula II

Se debe notar que en la Fórmula I y en la Fórmula II el sustituyente amino en la posición 1 y el sustituyente de hidrógeno cabeza de puente en la posición 14b se ubican en el mismo lado del sistema de anillo. Esta estereoquímica relativa, que es la estereoquímica en donde la orientación absoluta de un sustituyente se liga a la orientación absoluta de otros sustituyentes, se refleja en la nomenclatura de los compuestos mediante el uso del prefijo (*cis*)-.

Los compuestos de la invención objeto se conciben para uso en terapia.

10 La invención objeto proporciona una composición contraceptiva que comprende un compuesto de la invención objeto y un portador contraceptivamente aceptable. La invención objeto también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención objeto y un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, una composición farmacéutica se concibe para 15 terapia de reemplazo hormonal. En otra modalidad, una composición farmacéutica se concibe para el tratamiento de un trastorno ginecológico.

La invención objeto involucra adicionalmente un uso de un compuesto de la invención objeto para la fabricación de un contraceptivo. La invención objeto 20 también concibe un uso de un compuesto de la invención objeto para la fabricación de un medicamento. En una modalidad, un uso de un compuesto de la invención objeto es para la fabricación de un medicamento para terapia de reemplazo hormonal, o, en otra modalidad, para el tratamiento de un trastorno ginecológico.

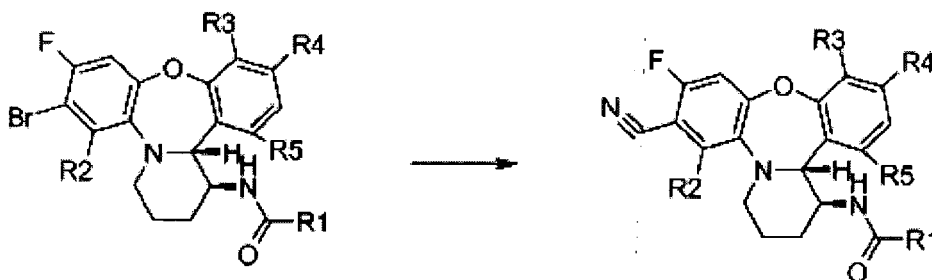
44

La invención objeto proporciona adicionalmente un método de contracepción que comprende administrar una cantidad contraceptivamente efectiva de un compuesto de la invención objeto a un individuo en necesidad de este.

- 5 La invención objeto proporciona adicionalmente un método para proporcionar terapia de reemplazo hormonal que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención objeto a un individuo en necesidad de este.
- 10 La invención objeto proporciona adicionalmente un método para tratar un trastorno ginecológico que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención objeto a un individuo en necesidad de este.

Adicionalmente, la invención objeto proporciona un compuesto de la fórmula II útil
15 en la fabricación de un compuesto de la fórmula I, en el que los compuestos de la fórmula II sirve como intermedio en la preparación de compuestos de la fórmula I. Como se describe en el esquema 1 estos intermedios de la fórmula II se pueden convertir a los compuestos de la fórmula I mediante el uso de CuCN, opcionalmente en la presencia de CuI.

20

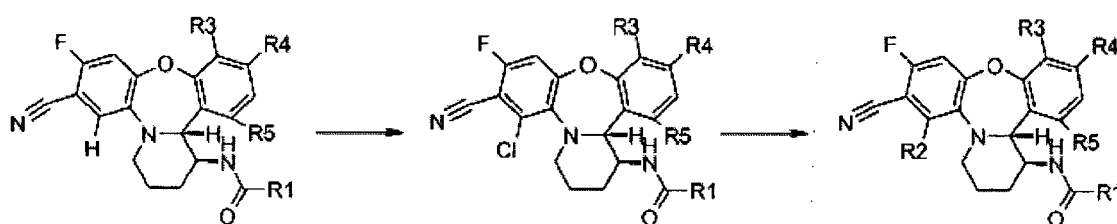


Esquema 1

45

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar como se describe en WO 03/084963. Opcionalmente, varios compuestos de la fórmula I en los que R2 tiene el significado dado anteriormente excepto que R2 no es hidrógeno, se pueden preparar de compuestos de la fórmula II. Los últimos compuestos se pueden
5 clorar utilizando N-clorosuccinimida o otros reactivos clorinante conocidos en la técnica, produciendo compuestos de la fórmula I en los que R2 = Cl. Estos compuestos cloro se pueden transformar en compuestos de la fórmula I en los que R2 = (otro) halógeno, alquilo (1-6C) o CN utilizando varias reacciones conocidas en la técnica (Esquema 2).

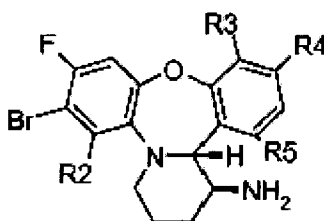
10



Esquema 2

Los racematos de los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II se pueden
15 separar en sus enantiómeros utilizando varios métodos conocidos en la técnica, un tal método es el uso de columnas quirales en cromatografía.

Otro método adecuado de resolución es el uso de ácidos ópticamente puros tal como ácido tartárico o Fencifos para preparar sales diastereoméricamente puras
20 de aminas de la fórmula III en los que R2 tiene el significado como en la Fórmula I. Métodos para preparar aminas de la fórmula III y el uso de estas aminas para preparar amidas de la fórmula II se describen en WO 03/084963.



Fórmula III

Los términos utilizados en esta descripción tienen los siguientes significados:

5

alquilo (1-4C) es un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos C, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares;

10

alquilo (1-6C) es un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 Átomos C, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, sec-pentilo, iso-pentilo, hexilo, sec-hexilo, iso-hexilo y similares; Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo;

15

Para todos los propósitos de la presente invención, y de acuerdo con las prácticas del Chemical Abstracts Service (ver Naming and Indexing of Chemical Substances for CHEMICAL ABSTRACTS, the American Chemical Society, Columbus, Ohio 1987) la indicación (*cis*) cuando se denomina compuestos policíclicos fusionados tal como aquellos de la presente invención se deben entender que significan la estereoquímica relativa en donde el sustituyente de anillo en la posición 1 (Fórmula I) se ubica en el mismo lado de dicho anillo como el sustituyente de cabeza de puente (que en la Fórmula I es Hidrógeno) en la posición 14b. El significado del término (*cis*) será adicionalmente claro para aquellos expertos en la

20

47

técnica de las ilustraciones en las varias Figuras, Diagramas y Esquemas de Reacción.

Un racemato es una mezcla de partes iguales de enantiómeros; como se conocerá por aquellos expertos en la técnica, un racemato, también llamado mezcla racémica o preparación racémica, es ópticamente inactivo ya que las actividades ópticas de los enantiómeros dextrorrotatorios y levorotatorios se anulan. Ver también R.T. Morrison y R.N. Boyd, Organic Chemistry (3rd Ed). Allyn & Bacon, Boston, 1973, p 127.

Un enantiómero es llamado levorotatorio cuando este se encuentra, luego de la determinación de su actividad óptica, para producir una rotación en la dirección contraria al movimiento de las manecillas del reloj del plano de luz polarizada. De manera similar, un compuesto es llamado dextrorotatorio si dicha rotación del plano de luz polarizada está en la dirección del movimiento de las manecillas del reloj (también ver R.T. Morrison y R.N. Boyd, Organic Chemistry (3rd Ed). Allyn & Bacon, Boston, 1973, p 119). Como se conocerá por aquellos expertos en la técnica, sin embargo, el signo ('+' o 'más' para dextrorotatorio y '-' o 'menos' para levorotatorio) de la rotación del plano de luz polarizada es dependiente de la temperatura, la longitud de onda de la luz polarizada, y (cuando se determina la rotación de un compuesto en la solución) la concentración y el disolvente (ver también J. March, Advanced Organic Chemistry 2nd Ed. McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo 1977 p 87 ff).

La afinidad y eficacia del receptor progestágeno de los compuestos de acuerdo con la invención los hacen adecuados para uso en control de fertilidad y reproducción, por ejemplo en contracepción femenina, y adicionalmente para el

HRT femenino, el tratamiento de trastornos ginecológicos, como componentes de contracepción masculina y en métodos de diagnostico dirigidos en la cantidad y/o ubicación de los receptores de progesterona en varios tejidos. Para el último propósito se puede preferir hacer variantes marcadas isotópicamente de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser adicionalmente para el tratamiento de endometriosis, menorragia, menometrorragia, dismenorrea, acne, fibroides, osteoporosis así como también otros trastornos óseos, reparo de la fracción ósea, sarcopenia, escalofrío, envejecimiento de la piel, disfunción sexual femenina, síntomas postmenopáusicos, aterosclerosis, anemia aplásica, lipodistrofia, efectos colaterales de quimioterapia, tumores (localizados en por ejemplo mama., ovario y útero) y otros.

Las rutas adecuadas para administración para los compuestos de la invención objeto (también llamado ingrediente activo) son administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa y intradérmica) o administración por vía un implante. En una modalidad específica, los compuestos se pueden administrar oralmente.

La dosis exacta y régimen de administración del ingrediente activo, o un contraceptivo o su composición farmacéutica, será necesariamente dependiente luego del efecto terapéutico a ser alcanzado (por ejemplo contracepción, HRT) y puede variar con el compuesto particular, la ruta de administración, y la edad y condición del sujeto individual a quien se va a administrar el medicamento.

49

Una dosificación para los humanos de forma similar contiene 0.0001-25 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar como una dosis o como subdosis múltiples administradas en intervalos apropiados.

- 5 La presente invención así también se relaciona con composiciones farmacéuticas y contraceptivas que comprenden un compuesto de acuerdo con Fórmula I en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares pueden ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deletéreo para sus
- 10 recipientes.

- Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellos adecuados para administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular,
- 15 intravenosa y intradérmica) o administración por vía un implante. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, utilizando métodos tal como aquellos descritos en Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing company, 1990, ver especialmente Parte 8: Pharmaceutical
- 20 Preparations and Their Manufacture).

- Tales métodos incluyen la etapa de traer en asociación el ingrediente activo con cualquier agente auxiliar. Los agentes auxiliares, también llamados ingredientes accesorios, incluyen aquellos convencionales en la técnica (Gennaro, supra), tal
- 25 como portadores, llenadores, ligadores, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes, anti-oxidantes, y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas y contraceptivas adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades de dosificación discreta tal como píldoras, comprimidos, grajeas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo también puede estar presente
5 como un bolo o pasta. Las composiciones se pueden procesar adicionalmente en un supositorio o enema para administración rectal.

La invención incluye adicionalmente un contraceptivo y una composición farmacéutica, como se describió aquí anteriormente, en combinación con material
10 de empaque, que incluye instrucciones para uso de la composición para un uso como se describió aquí anteriormente.

Para la administración parenteral, composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden estar presentes
15 en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo frascos sellados y ampollas, y se pueden almacenar en una condición de secado por congelamiento (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, antes de uso. Para administración transdérmica, se puede contemplar por ejemplo geles, parches o pulverizadores. Composiciones y formulaciones
20 adecuadas para administración pulmonar por ejemplo mediante inhalación nasal incluyen polvos finos o pulverizados que se pueden generar por medio de aerosoles de dosis presurizada, nebulizadores o insufladores.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en la forma de
25 dispositivos que consiste de un núcleo del material activo, encajado por una membrana que regula la proporción de liberación. Tales implantes se aplican subcutáneamente o localmente, y liberarán el ingrediente activo en un índice

51

constante aproximadamente durante relativamente largos periodos de tiempo, por ejemplo de semanas a años. Métodos para la preparación de dispositivos farmacéuticos implantables como tal se conocen en la técnica, por ejemplo como se describe en EP 303306.

5

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

10

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

EJEMPLOS

15

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no pretenden de ninguna forma limitar el alcance de la invención cuando se reivindica.

20

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

CH ₂ Cl ₂ :	diclorometano
CuBr:	bromuro de cobre (I)
CuCN	cianuro de cobre (I)
CuI	yoduro de cobre (I)
25 DMSO	dimetil sulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
e.e.	exceso enantiomérico

	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	M	molar
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
5	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NCS	N-clorosuccinimida
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NMP	N-metilpirrolidona
10	RMN	resonancia magnética nuclear
	Filtro P.S.	filtro de Separación de fase
	SiO ₂	dióxido de sílice (gel de sílice)
	THF	tetrahidrofurano

15 Ejemplo 1

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

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

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

Una solución de 2,4-difluoro-6-bromoanilina (5 g, 24 mmol), salicilaldehído (2.5
25 mL, 24 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0.07 mmol) en tolueno (120 mL)
se calienta en reflujo en un aparato Dean-Stark durante 2.5 h y luego se le permite
enfriar a temperatura ambiente. Después de agregar trietilamina (1 mL) la mezcla

de reacción se concentra para dar el compuesto del título crudo (7.3 g, 97%) que se utiliza sin purificación adicional. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 6.95-6.99 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 12.69 (s, 1H). (m/z) = 312 + 314 (M+H) $^+$.

5

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

A una solución de 2-[[[(5-bromo-2,4-difluorofenil)imino]metil]fenol (14.5 g, 46.5 mmol) en DMSO (0.43 L), se agregan K_2CO_3 (12.8 g, 71.8 mmol) y 18-Crown-6 (145 mg, 0.55 mmol). La mezcla resultante se agita a 140° C durante 2.5 h y luego se le permite enfriar a temperatura ambiente. Se agrega agua (0.6 L) y el producto se recolecta por filtración, se lava con agua y se seca bajo presión reducida para producir el compuesto del título (15.7 g, 100%) que se utiliza sin purificación adicional. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 6.93-6.96 (d, J = 8.2, 1H), 7.10-7.14 (d, J = 8.2, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.55-7.57 (d, J = 7.8, 1H), 8.47 (s, 1H). (m/z) = 292 + 294 (M+H) $^+$.

10

15

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

20

Se agrega anhídrido glutárico (7.2 g, 63 mmol) a una solución agitada de 8-bromo-7-fluoro- dibenz[*b,f*][1,4]oxazepina (46.5 mmol) en xileno (26 mL) y la mezcla se calienta a 140° C durante 120 h. La mezcla de reacción se le permite enfriar a temperatura ambiente, se agrega éter y la solución se extrae (3x) con 2M NaOH. El pH de los extractos combinados se ajusta a pH 4 al agregar 3M ácido clorhídrico. El producto se recolecta por filtración y se seca para producir el compuesto del título (14.1 g, 81%) que se utiliza sin purificación adicional. ^1H -RMN

25

54

(400 MHz, CDCl_3) 2.03-2.14 (m, 1H), 2.31-2.4 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 5.46-5.49 (m, 1H), 7.05-7.09 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.11-7.32 (m, 4H), 7.56-7.59 (d, $J = 7.8$, 1H). $(m/z) = 406 + 408 (M+H)^+$.

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

A una solución de ácido $(\pm)$ -(*cis*)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepina-1-carboxílico (13.1 g, 32.3 mmol) en
10 tolueno (660 mL), se agregan trietilamina (7.6 mL, 54 mmol) y fosfarazidato difenilo (9.1 mL, 42 mmol). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 2 h. Posteriormente, se agrega metanol (31.9 mL, 787 mmol) y se continúa agitando durante 2 h a 70° C. Después de enfriar bajo temperatura ambiente, la mezcla de
15 reacción se seca sobre P. S. se filtra y se evapora, para dar el compuesto del título crudo (30.5 g, 100%) que se utiliza sin purificación adicional, $(m/z) = 435 + 437 (M+H)^+$.

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

Se agrega complejo de borano-tetrahidrofurano (1.0 M in THF, 970 mL, 970 mmol) en forma de gotas a una solución agitada de $(\pm)$ -(*cis*)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (105.2 g, 242 mmol) en THF (1 L). La mezcla resultante se agita a temperatura
25 ambiente durante 3 h. Posteriormente, se agrega ácido clorhídrico (1M) en forma de gotas hasta que cesa la evolución de gas (± 550 mL). La mezcla resultante se agita durante 1h y luego se diluye con acetato de etilo; la capa orgánica se lava

con agua y solución salina. Después de secado (MgSO_4) el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo (98.5 g, 97%).
(m/z) = 421 + 423 (M+H)⁺.

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

Una mezcla de ácido acético (40 mL) y bromuro de hidrógeno (48%, 20 mL) se agrega a (±)-(cis)-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-b][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (20.2g, 48 mmol) y se agita durante la noche a 100° C. Después de enfriamiento bajo la mezcla de reacción se vierte en una solución de NaOH al 1M fría. Esta se extrae con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lava con solución salina, se seca (MgSO_4) y el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo (15.9 g, 91%) que se utiliza sin purificación adicional, (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺.

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

20

A una solución de (±)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina (18.58g, 51.18mmol) en 300 mL de CH_2Cl_2 y 60 mL de 2-propanol a 50° C se agrega una solución caliente de (+)-fencifos (6.19, 25.59 mmol) en CH_2Cl_2 (300 mL) y 2- propanol (75 mL). La mezcla se calienta a 86° C. Aproximadamente 500 mL de CH_2Cl_2 se remueve mediante evaporación cuidadosa, y se agrega 310 mL de 2-propanol; la mezcla luego se concentra adicionalmente hasta un peso final de ca. 250 g, y luego se enfría

56

gradualmente a 35°C. Después de 1h, los cristales formados se recolectan por filtración, se lavan con 2-propanol y se secan para producir 12.7 g del producto crudo (e.e. = 95%). Este compuesto se recrystaliza adicionalmente de metanol: CH₂Cl₂: 2- propanol (7:5:2) para dar el compuesto del título (12.3 g, 39%, e.e.= 99.8%).

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

se agrega 1M de NaOH (580 ml, 580 mmol) a una solución de (4S)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano 2-óxido de (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina (1 :1) (45,42 g 75 mmol) en 1L de etanol:CH₂Cl₂ (1:9), y la mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 0.5 h. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (400 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con 0.4M de NaOH, se secan (Na₂SO₄) y se evaporan bajo presión reducida para producir el compuesto del título (27.2 g, 100%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.40-1.51 (m, 1H), 1.69-1.89 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 6.87-6.90 (d, J = 8.0, 1H), 7.03-7.30 (m, 5H). ¹⁹F-RMN (400 MHz, CDCl₃) -118.27. (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺. (e.e. = 99.9%) (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptano:etanol = 8:2). (m/z) = 363 + 365 (M+H)⁺. [α]_D^{20.5} = -202° (c=1.0, CHCl₃)

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

ST

A una solución de (-)-(cis)-7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-amina (27.51 g, 75.78 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (866 mL) y piridina (33.56 mL), se agrega anhídrido trifluoroacético (33.84 mL, 242 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. Los cristales formados se recolectan por filtración, se lavan con CH₂Cl₂ y con agua, y se secan bajo presión reducida para producir el compuesto del título (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (31.36 g, 90%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO) 1.60-1.85 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.73-3.80 (d, J = 12.9, 1H), 4.07-4.10 (d, J = 9.7, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H), 9.18-9.21 (d, J = 9.7, 1H). (m/z) = 459 + 461 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -197° (c = 1.0055, THF).

Ejemplo 2

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

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

Una mezcla de (-)-(cis)-N-(7-bromo-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, 37 mmol), CuCN (8.19 g, 91.5 mmol), CuI (0.754 g, 3.9 mmol) y NMP (178 mL) se agita durante 20 min. a 180° C, 300 Watt con enfriamiento en microondas (en 5 porciones). Después de enfriamiento bajo, la mezcla de reacción se vierte en agua, se diluye con Solución de NH₄OH y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo

58

presión reducida. El sólido blanco que permanece se lava con éter de dietilo y se cristaliza para dar el compuesto del título (8.1 g, 54%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO) 1.66 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 10.01$, 1H), 4.39 (m, 1H), 7.10 (td, $J = 7.74$, 7.3 y 1.32 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.74$ y 1.70 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.93$ y 1.32 Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.93$, 7.37 y 1.32 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.44$, 1H), 7.57 (d, $J = 6.42$, 1H), 9.21 (d, $J = 10.01$, 1H). ^{19}F -RMN (400 MHz, DMSO) -119.08 (Ar-F), -74.96 (COCF_3). e.e. = 100%. (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptano:isopropanol = 9:1). (m/z) = 405 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. $[\alpha]_{\text{D}}^{20.5} = -214^\circ$ (c = 1.03, THF).

Ejemplo 3

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

(Fórmula I, $\text{R}_1 = \text{CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$, $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$)

A una suspensión de (-)-(cis)-N-[7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (17.1 g, 42.2 mmol) en THF se agregan NCS (6.16 g, 46.4 mmol) y ácido clorhídrico (7.8 mL, 46.4 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla de reacción luego se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO_3 sat. (ac) y con solución salina, se secan (Na_2SO_4) y se evaporan para proporcionar el compuesto crudo que se purifica por cromatografía flash (SiO_2 , acetato de etilo/heptano) para dar (-)-(cis)-N-(6-cloro-7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (16.1 g, 78%).

59

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.64 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.44 (d, J = 1.55 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9.44 Hz 1H), 7.19-7.40 (m, 4H), 7.66-7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (400 MHz, CDCl₃) -105.82 (Ar-F), - 76.33 (COCF₃). e.e. = 100% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptano:isopropanol = 9:1) (m/z) = 440 (M+H)⁺. [α]_D^{20.5} = -197° (c = 1.11, THF),

Ejemplo 4

Preparación de (-)-(cis)-N-(6,7-diciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

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

Una mezcla de (-)-(cis)-N-(6-cloro-7-ciano-8-fluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (7.66 g, 17.4 mmol), CuCN (3.9, 43.5 mmol), CuBr (2.5 g, 17.4 mmol) y NMP (105 mL) se agita 20 min. a 180° C, 300 Watt con enfriamiento en microondas (en 3 porciones). Después de enfriar bajo temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua (1L), se agita durante 10 min y el precipitado se aísla. El precipitado se redisuelve en acetato de etilo y los sólidos se remueven por filtración. La solución de acetato de etilo clara se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se evapora hasta secado para dar el compuesto crudo que se purifica por cromatografía flash (SiO₂, heptano:acetato de etilo:CH₂Cl₂ = 7:2:1) y se cristaliza para dar el compuesto del título (4.09 g, 54%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) 1.68 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.37 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.18-7.38 (m, 4H), 7.88 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H). ¹⁹F- RMN (400 MHz, DMSO) -113.21 (Ar-F), -74.82



(COCF₃). e.e. = 99.9% (chiralpak AS-H 25*0.46 cm, heptano:isopropanol = 8:2).

(m/z) = 431 (M+H)⁺. [α]_D^{20.5} = -267° (c = 1.11, THF).

Ejemplo 5

5

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

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

10

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

A una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (89 g, 465.9 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (940 mL) y H₂SO₄ (52.1 mL, 978 mmol) a 0° C, HNO₃ (65%) (32.9ml, 468 mmol) se agrega en forma de gotas (la mezcla se torna de incolora a negra). La mezcla resultante se agita a 0° C durante 1 h y luego se vierte en agua. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo que se purifica por cromatografía flash (SiO₂, heptano/tolueno 1:3) para dar 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenol (49.5 g, 45%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 6.95 (d, J = 9.0, 1H), 8.38 (d, J = 6.2, 1H), 10.69 (s, 1H).

15

20

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

Una suspensión de Na₂S₂O₄ (51.6 g, 296 mmol) en agua (122 mL) se agrega lentamente a una mezcla puesta en reflujo de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenol (14 g, 59.3 mmol) en etanol (1000 mL). La mezcla resultante se pone en reflujo durante 1

25

h. Después de enfriamiento bajo las sales se filtran y el filtrado se concentra parcialmente. Se agrega solución salina, se extrae con éter de dietilo, el extracto se seca y se concentra para dar el compuesto del título crudo que se utiliza sin purificación adicional (9.2 g, 75%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO) 4.65 (br, 2H), 6.60 (d, J = 11.3, 1H), 6.76 (d, J = 7.8, 1H), 9.80 (br, 1H).

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

Una solución de 2-amino-4-bromo-5-fluorofenol (10.1 g, 49 mmol), 2,4-difluorobenzaldehído (5.36 mL, 49 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0.52 mmol) en tolueno (250 mL) se calienta en reflujo en un aparato Dean-Stark durante 0.5 h y luego se le permite enfriar a temperatura ambiente. Después de agregar trietilamina (1 mL) la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto crudo que se utiliza sin purificación adicional. (16.1 g, 99%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 6.83 (d, J = 10.2, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.6, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.85 (s, 1H).

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

A una solución de 4-bromo-2-[(2,4-difluorobencilideno)amino]-5-fluorofenol (15 g, 45.4 mmol) en 60 mL de DMF, se agrega Cs_2CO_3 (22 g, 67.5 mmol). La mezcla resultante se agita a 50° C durante 3 h y luego se le permite enfriar a temperatura ambiente. Se agrega agua y el producto se recolecta por filtración, se lava con agua, y se seca bajo presión reducida para producir el compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional (14.1 g, 100%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 6.82-6.99 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.8, 1H), 8.38 (s, 1H).

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

Se agrega anhídrido glutárico (7.93 g, 69.5 mmol) a una solución agitada de 8-bromo-3,7-difluoro-dibenz[b,f][1,4]oxazepina (14.4 g, 46.4 mmol) en xileno (30 mL) y la mezcla se calienta a 150° C durante 72 h. La mezcla de reacción se le permite enfriar a temperatura ambiente, y se agrega éter de dietilo. El producto se recolecta por filtración y se seca para producir el compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional (16.2, 82%).

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

A una solución de ácido (±)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-carboxílico (16.2 g, 38.2 mmol) en tolueno (500 mL), se agregan trietilamina (9.7 mL, 68 mmol) y DPPA (10.6 mL, 49.1 mmol). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 2 h. Posteriormente, se agrega metanol (40 mL) y se continúa agitando durante la noche a 70° C. Después de enfriamiento bajo, la mezcla de reacción se lava con 0.5 M de solución NaOH (3x), se seca (Na₂SO₄), y se evapora para proporcionar el compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional (17.3 g, 100%). (m/z) = 453 + 455 (M+H)⁺.

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

se agrega borano (1.0 M en THF, 38.3 mL, 38.3 mmol) en forma de gotas a una solución agitada de (±)-(cis)-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4, 14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (38.2 mmol) en THF (200 mL). La mezcla resultante se agita a 30° C durante 1 h. Posteriormente, se
5 agrega agua en forma de gotas hasta que cesa la evolución de gas. La mezcla resultante se agita durante 1 h y luego se diluye con acetato de etilo (300 mL) y se lava con solución salina. Después de secado (Na₂SO₄) el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo (16.7 g, 100%).
(m/z) = 439 + 441 (M+H)⁺.

10

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

Una mezcla de ácido acético (80 mL) y bromuro de hidrógeno (48%, 40 mL) se
15 agrega a (±)-(cis)-(7-bromo-8, 12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (38.2 mmol), y la mezcla se agita durante la noche a 100° C. Después de enfriamiento bajo la mezcla de reacción se vierte en una solución al 1N de NaOH fría (pH 9). Esta se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con solución salina, se seca
20 (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo (12.7 g, 87%) que se utiliza sin purificación adicional,
(m/z) = 381 + 383 (M+H)⁺.

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

25

A una solución de (±)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina (12.06 g, 31.65 mmol) en 120 mL de CH₂Cl₂, 25 mL de 2-propanol y 25 mL de etanol a 40° C se agrega una solución caliente de (+)-fencifos (3.84 g, 15.82 mmol) en 50 mL de CH₂Cl₂, 25 mL de 2-propanol y 25 mL de etanol. La mezcla se calienta a 40° C, CH₂Cl₂ se evapora cuidadosamente hasta que se forma una pequeña cantidad de cristales, y luego la mezcla se enfría gradualmente bajo temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se recrystaliza para producir el compuesto del título (3.94 g, 20%).

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

A una solución de la sal fencifos obtenida en la etapa anterior (3.94 g 6.32 mmol) en 150 mL de etanol:CH₂Cl₂ (1:9), se agrega 1N NaOH (45 ml, 45 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavan con 0.5N NaOH, se secan (Na₂SO₄) y se evaporan bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo (2.32 g, 96%). e.e. = 98.9% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptano:2-propanol = 9:1).

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

A una solución de (-)-(cis)-7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina (2.32 g, 6.09 mmol) en una mezcla de metanol (80 mL) y trietilamina (5.1 mL, 36.3 mmol), se agrega trifluoroacetato de etilo (4.3 mL, 36.3 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura

68

ambiente durante 2h. Se agrega agua (120 mL) y se agita durante un adicional de 10 min. El precipitado formado se filtra para producir el compuesto del título (2.74 g, 94%).

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

Una mezcla de 2.74 g (5.74 mmol) de (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida,

10 CuCN (1.3 g, 14.3 mmol), CuI (0.123 g, 0.57 mmol) y NMP (25 mL) se agita en un
microondas durante 20 min. a 180° C, 300 Watt con enfriamiento. Después de
enfriamiento bajo, la mezcla de reacción se vierte en agua (500 mL). El
precipitado, que contiene sales y el producto, se redisuelve en acetato de etilo y
las sales se filtran. La capa orgánica se lava con solución NH₄OH, agua, y
15 solución salina, se seca, y se concentra para dar el compuesto crudo que se
cristaliza para dar el compuesto del título (1.45 g, 59%). ¹H-RMN (400 MHz,
DMSO) 1.60-1.86 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.133 (d, J =
10.0, 1H), 4.35 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.7, 1H), 7.6 (d, J
= 6.3, 1H), 9.23 (br-d, J = 7.8, 1H). (m/z) = 424 (M+H)⁺.

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

Preparación análoga al Ejemplo 3 de (3.42 mmol) de (-)-(cis)-N-(7-ciano-8,12-difluoro-1,3,4, 14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, para proporcionar el compuesto crudo que se purifica por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂ /tolueno 1:9) y se cristaliza para dar (-)-(cis)-N-

68

(6-cloro-7-ciano-8,12-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.719 g, 46%). Pf. 174-175° C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.66 (br, 1H).
5 e.e. = 100%, R_t = 25.0 min. (chiralpak OJ-H 25*0.46 cm, heptano:etanol = 9:1). (MIM) = 457. [α]_D²⁰ = -192° (c = 0.885, THF)

Ejemplo 6

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

(Fórmula I, R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = R₄ = H, R₅ = F)

15 a. 4-bromo-2-[[2,6-difluorofenil]metileno]amino]-5-fluorofenol

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa c, de 2-amino-4-bromo-5-fluorofenol (11 g, 53.4 mmol) y 2,6-difluorobenzaldehído (5.8 mL, 53.4 mmol) da 4-bromo-2-[(2,6-difluorobencilideno)amino]-5-fluorofenol (17.62 g, 100%) (%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 6.83 (d, J = 10.2, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.85 (s, 1H).
20

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

25 Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa d, de 4-bromo-2-[(2,6-difluorobencilideno)amino]-5- fluorofenol (53.4 mmol) y Cs₂CO₃ (26 g, 80 mmol) da el compuesto del título (16.1 g, 97%).

67

c. Ácido (±)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepina-1-carboxílico

5 Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa e, de 8-bromo-1,7-difluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepina (8 g, 25.8 mmol) y anhídrido glutárico (5.9 g, 51.6 mmol). Después de enfriamiento bajo, la mezcla de reacción se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se evapora para proporcionar el ácido carboxílico del título (10.9 g, 100%)

10

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa f, de ácido (±)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepina-1-carboxílico (10.94 g, 25.8 mmol), trietilamina (6.4 mL, 45.6 mmol), DPPA (7.2 mL, 33.31 mmol) y metanol (29 mL). El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, tolueno:acetato de etilo 6:4) para dar (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (11 g, 94%).

20

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

25 Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa g, de (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-1-il)carbamato

de metilo (11 g, 24 mmol), borano (1.0 M en THF, 24.2 mL, 24.2 mmol) da el compuesto del título crudo (10.5 g, 100%).

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa h, de (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (1.9 g, 4.3 mmol), ácido acético (9 mL) y bromuro de hidrógeno (48%, 5 mL) da el compuesto del título crudo (1.44 g, 88%).

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa i, de 2.2 g, (5.77 mmol) de (±)-(cis)-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina, 0.7 g, (2.88 mmol) de (+)-fencifos, CH₂Cl₂ (100 mL), etanol (5 mL) y 2-butanona (50 mL). La recrystalización da el compuesto del título (0.8 g, 27%).

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa j, de la sal fencifos obtenida en la etapa anterior (1.33 g, 2.13 mmol) da el compuesto del título (0.8 g, 99%). e.e. = 99.7% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptano:2-propanol = 8:2).

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

5 A una solución de 0.4 g (1.05 mmol) (-)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 mL) y trietilamina (0.44 mL, 3.15 mmol), se agrega cloruro acetilo (0.187 mL, 2.62 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y este se agita a temperatura ambiente durante 1h. Se agrega NaHCO₃ acuoso (sat.) y las capas orgánicas se lavan con
10 solución salina, se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo que se utiliza sin purificación adicional (0.44 g, 100%).

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

15

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa 1, de (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)acetamida (0.46 g, 1.08 mmol), CuCN (0.246 g, 2.71 mmol) y CuI (0.024 g, 0.108 mmol) da el
20 compuesto crudo que se purifica por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (-)-(cis)-N-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-b][1,4]oxazepin-1-il)acetamida (0.277 g, 69%).
¹H-RMN (400 MHz, DMSO), 1.50 (s, 3H), 1.54-1.75 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.6, 1H), 4.40 (M, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.09 (d, J =
25 8.6, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.44 (d, J = 10.2, 1H), 7.57 (d, J = 7.0, 1H), 7.75 (br-d, J = 9.4, 1H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO) -119, -113. (m/z) = 370 (M+H)⁺.

JO

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

Preparación análoga al Ejemplo 3 de (-)-(cis)-N-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)acetamida (0.277 g, 0.75 mmol) y NCS (0.10 g, 0.75 mmol). El compuesto crudo se purifica mediante HPLC para dar el compuesto del título (0.19 g, 62%). ¹H-RMN (600 MHz, DMSO) 1.46-1.57 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.31 (d, J = 11.6, 1H), 4.38 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.7, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.64 (d, J = 9.8, 1H), 7.81 (br-d, J = 9.8, 1H). e.e. = 100%, R_f = 17.8 min. (chiralpak OD-H 25*0.46 cm, heptano:etanol = 9:1). (MIM) = 403. [α]_D²⁰ = -207° (c = 1.0025, THF).

Ejemplo 7

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

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

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa c, de 5-bromo-2,4-difluoroanilina (12.2 g, 58.57 mmol) y 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (8.2 g, 58.57 mmol) da el compuesto del título (19.3 g, 100%).

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa d, de 2-[(5-bromo-2,4-difluorofenil)iminometil]-6-fluorofenol (58.57 mmol) y Cs_2CO_3 (29 g, 89 mmol) da el compuesto del título (16.6 g, 91%).

5

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa e, de 8-bromo-4,7-difluoro-dibenz[*b,f*][1,4]oxazepina (16.6 g, 53.54 mmol) y anhídrido glutárico (9.15 g, 80.3 mmol) da el compuesto del título (13 g, 57%).

10

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

15

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa f, de ácido $(\pm)$ -(*cis*)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-carboxílico (13 g, 30.66 mmol), trietilamina (7.5 mL, 53 mmol), DPPA (8.5 mL, 30.66 mmol) y metanol (32 mL) da el compuesto crudo (13.9 g, 100%).

20

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa g, de $(\pm)$ -(*cis*)-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-4-oxo-2H-dibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (30.66 mmol), borano (1.0 M en THF, 31 mL, 31 mmol) da el compuesto del título crudo (13.4 g, 100%).

25

f. **(±)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina**

5 Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa h, de (±)-(cis)-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)carbamato de metilo (30.66 mmol), ácido acético (50 mL) y bromuro de hidrógeno (48%, 30 mL) da el compuesto del título crudo (11.68, 100%).

10 g. **(4S)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano 2-óxido de (-)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina (1:1)**

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa i, de (±)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina (30.5 mmol) y (+)-fencifos (3.7 g, 15.29 mmol) en CH₂Cl₂ (160 mL), y etanol (100 mL). La recristalización da el compuesto del título (2.55 g, 17%).

20 h. **(-)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina**

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa j, de la sal fencifos obtenida en la etapa anterior (2.55 g, 4.1 mmol) da el compuesto del título (1.51 g, 97%). e.e. = 99.8% (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptano:etanol = 8:2).

25

i. **(-)-(cis)-N-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida**

33

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa k, de (-)-(cis)-7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina (1.51 g, 4.0 mmol) da el compuesto del título (1.73 g, 91%).

5

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa 1, de (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1.73 g, 3.63 mmol), CuCN (0.85 g, 9.0 mmol) y CuI (0.08 g, 0.36 mmol) da el compuesto del título (1.3 g, 82%).

10

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

15

Preparación análoga al Ejemplo 3 de (-)-(cis)-N-(7-ciano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1.3 g, 3.07 mmol) y NCS (0.42 g, 3.07 mmol). El compuesto crudo se purifica mediante cristalización para dar (-)-(cis)-N-(2H-6-cloro-7-ciano-8,11-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.57 g, 40%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.66 (m, 1H), 1.89-2.1 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.04-7.22 (m, 4H), 7.64 (br, 1H). e.e. = 100%, R_f = 22.9 min. (chiralpak OJ-H 25*0.46 cm, heptano:etanol = 9:1). (MIM) = 457. [α]_D²⁰ = -196° (c = 1.01, THF).

20

25

Ejemplo 8

74

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

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

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

10 Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa k, de 0.408 g (1.07 mmol) de (-)-(cis)-7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepina-1-amina (Ejemplo 6, etapa h) da el compuesto del título (0.486 g, 95%).

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

Preparación análoga al Ejemplo 5, etapa 1, de (-)-(cis)-N-(7-bromo-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.486 g, 1.01 mmol), CuCN (0.23 g, 2.57 mmol) y CuI (0.022 g, 0.1 mmol) da el compuesto del título (0.397 g, 92%). Pf. 262-263° C. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO) 1.59-1.65 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.93 (d, J = 14.5, 1H), 4.40 (d, J = 11, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.7, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.48 (d, J = 10.4, 1H), 7.63 (d, J = 6.4, 1H), 9.36 (br-d, J = 11.0, 1H). e.e. = 20 100%, R_f = 16.5 min. (chiralpak AD-H 25*0.46 cm, heptano:2-propanol = 9:1). (MIM) = 423. [α]_D²⁰ = -224° (c = 1.08, THF).
25

Ejemplo 9

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

5

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

Preparación análoga al Ejemplo 3 de (-)-(cis)-N-(7-ciano-8,14-difluoro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-dibenzo[b,f]pirido[1,2-d][1,4]oxazepin-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

10 (0.245 g, 0.58 mmol) y NCS (0.08 g, 0.58 mmol). El compuesto crudo se purifica mediante HPLC para dar el compuesto del título (0.159 g, 60%). ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) 1.55 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.62 (d, J = 14.5, 1H), 4.47 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.2, 1H), 2.36 (m, 1H), 7.68 (d, J = 10.4, 1H), 9.39 (br, 1H). e.e. = 100%, R_f = 5.9 min. (chiralpak AD-
15 H 25*0.46 cm, heptano:etanol = 9:1). (MIM) = 457. [α]_D²⁰ = -198° (c = 1.0075, THF).

Ejemplo 10

20 Actividad in vivo en ratas

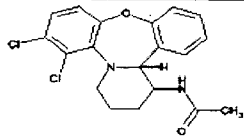
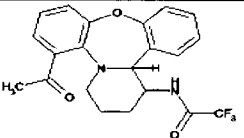
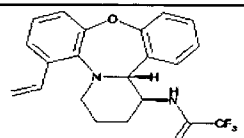
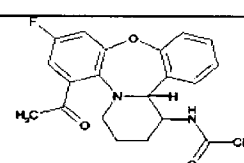
La inhibición de ovulación después de administración oral de los compuestos de la invención se estudia en ratas cíclicas maduras. Los animales se tratan con el compuesto de prueba (administración oral) durante 1 ciclo completo (4 días, de
25 estro a proestro) y el número de óvulos en oviducto se evalúa microscópicamente en la autopsia en la mañana del siguiente estro (esperado). Se calcula el número promedio de óvulos por rata; la dosis activa mínima (MAD) se define como el nivel

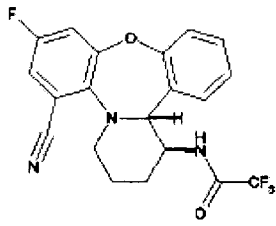
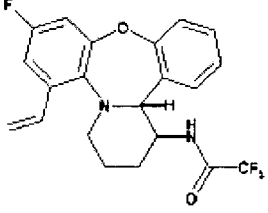
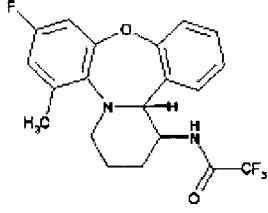
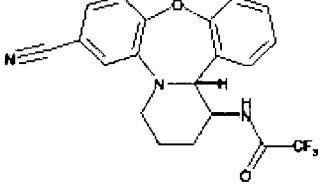
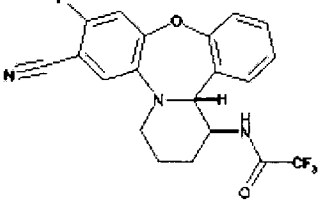
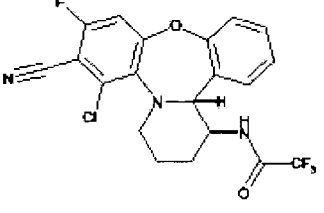


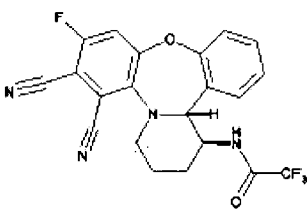
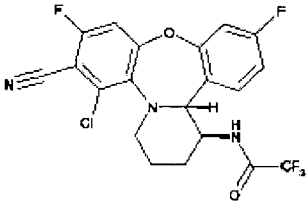
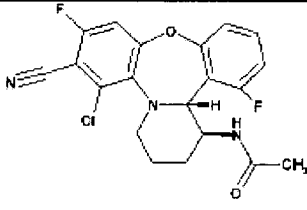
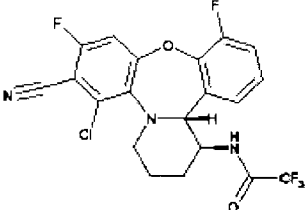
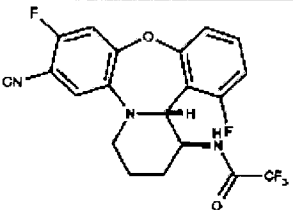
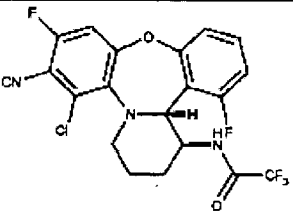
en el que el número promedio de óvulos se reduce en 60% con relación a animales tratados con placebo.

Como es evidente en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención tiene una actividad in vivo mucho mayor. Inesperadamente y de manera sorprendente, la combinación particular de los sustituyentes 7-ciano y 8-fluoro produce un perfil de actividad superior al de los compuestos relacionado con solo una menor diferencia en el patrón de sustitución, tal como compuestos con un 7-ciano pero sin un flúor en la posición 8, o con un sustituyente 8-fluoro pero sin un sustituyente ciano en la posición 7, o aquellos que combinan un sustituyente ciano y un sustituyente fluoro en las posiciones diferentes a 7 y 8.

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

Numero de Ejemplo	Estructura	MAD (mg/kg)
Ejemplo 47 de WO03/084963		> 4
eutómero del Ejemplo 52 de WO03/084963		> 4
eutómero del Ejemplo 54 de WO03/084963		> 4
Ejemplo 57 de WO03/084963		> 4

eutómero del Ejemplo 58 de WO03/084963		0.38
Ejemplo 59 de WO03/084963		> 4
Ejemplo 60 de WO03/084963		ca 1
eutómero del Ejemplo 63 de WO03/084963		ca 4
Ejemplo 2		0.014
Ejemplo 3		0.08

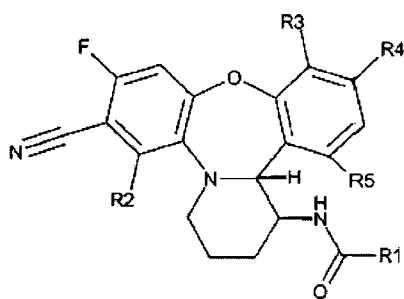
Ejemplo 4		0.02
Ejemplo 5		≤ 0.025
Ejemplo 6		< 0.02
Ejemplo 7		0.025
Ejemplo 8		0.01
Ejemplo 9		<0.02



REIVINDICACIONES

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

5



Fórmula I

en donde

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

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

15

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

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

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 caracterizado porque R3 es H, R4 es H y R5 es H.
- 5 6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R3 es F y R4 y R5 son H.
7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R4 es F y R3 y R5 son H
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R5 es F y R3 y R4 son H
9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 caracterizado porque R1 es CF₃.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 caracterizado porque R1 es CH₃.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃ y cada uno de R2, R3, R4 y R5 es H.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃, R2 es Cl y cada uno de R3, R4 y R5 es H.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃, cada uno de R2, R3 y R4 es H, y R5 es F.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃, R2 es Cl, R3 y R4 son H, y R5 es F.
- 5 15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-14 que es levorotatorio.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso en terapia.
- 10 17. Una composición contraceptiva que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador contraceptivamente aceptable.
- 15 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para terapia de reemplazo hormonal.
20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento de un trastorno ginecológico.
- 25 21. Un uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un medicamento.

82

22. Un uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un contraceptivo.

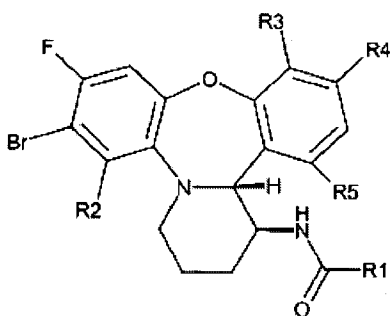
23. Un uso de acuerdo con la reivindicación 21 en donde el medicamento es para terapia de reemplazo hormonal o para el tratamiento de un trastorno ginecológico.

24. Un método de contracepción que comprende administrar una cantidad contraceptivamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 a un sujeto en necesidad de este.

25. Un método de terapia de reemplazo hormonal que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 a un sujeto en necesidad de este.

26. Un método para tratar un trastorno ginecológico que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 a un sujeto en necesidad de este.

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



Fórmula II

en donde R1 es alquilo (1-4C), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y R2 es H; y R3, R4, R5 son cada uno independientemente H o F.

- 5 28. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 para la producción de compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

- 10 29. Un método para producir un compuesto de la fórmula I al convertir un compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I.

84

MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA**PIRIDOOXAZEPINA****RESUMEN**

5

La presente invención proporciona nuevos moduladores del receptor de progesterona (I) y (II) que son compuestos (*cis*)-8-fluorodibenzo[*b,f*]pirido[1,2-d]oxazepina-1-amina y sus usos.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/060225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D498/04 A61P5/24 A61P15/18 A61K31/553		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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	WO 03/084963 A (AKZO NOBEL NV [NL]; HERMKENS PEDRO HAROLD HAN [NL]; LUCAS HANS [NL]; D) 16 October 2003 (2003-10-16) cited in the application examples 58,63	1-29
A	CAULFIELD W L ET AL: "Synthesis of 1-amino-1,2,3,14b-tetrahydro-4H-pyrindo[1,2 -d]dibenzo[b,f][1,4]oxazepine and related compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 6, 1996, pages 545-553, XP002212060 ISSN: 0300-922X example 12	1-29
☐ 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 17 December 2007		Date of mailing of the international search report 28/12/2007
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, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/060225

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 25-26 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 reportcovers 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/060225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03084963 A	16-10-2003	AU 2003224161 A1	20-10-2003
		BR 0308890 A	11-01-2005
		CA 2480940 A1	16-10-2003
		CN 1649879 A	03-08-2005
		HR 20040913 A2	31-08-2005
		IS 7452 A	16-09-2004
		JP 2005528382 T	22-09-2005
		MX PA04009709 A	13-12-2004
		NZ 535546 A	26-01-2007
		US 2005171087 A1	04-08-2005
		ZA 200407667 A	26-07-2006

78

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

2006.958 WO

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/060225 ✓

International filing date (day/month/year)
26.09.2007

Priority date (day/month/year)
27.09.2006

TK

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/04 A61P5/24 A61P15/18 A61K31/553

Applicant
N.V. ORGANON

Behandeld door:	P30
Bericht d.d.	
aan:	
28 DEC 2007	
Adm. opmerkingen	P30
Beachtw. d.d.	
Afleggen	

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:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gettins, Marc

Telephone No. +49 89 2399-8273



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:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/060225

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 24-26,29

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 24-26 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 29 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

91

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/060225

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>1-28</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2007/060225

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 25-26 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv) /67.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.
2. Claim 24 (a method of contraception) may fail to meet the requirements of patentability in the national procedure.

Re Item V

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

1. Relevant prior art is provided by:
D1: WO 03/084963
D2: CAULFIELD W L ET AL: "Synthesis of 1-amino-1,2,3,4b-tetrahydro-4H-pyrido[1,2 -d]dibenzo[b,f][1,4]oxazepine and related compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 6, 1996, pages 545-553, XP002212060 ISSN: 0300-922X
2. The current application is a novel selection from within D1 on account of the position of the F and CN substituents. The current application is novel vis-à-vis D2 i.a. on account of the CN substituent.
3. The problem addressed by the current application is the provision of further progesterone receptor modulators which are quantitatively more effective than those known from the closest prior art D1. In the light of the comparative test data and in particular the results on page 25 of the current application it can be considered that the said problem has been solved. Accordingly an inventive step can be acknowledged.

4. Claims 25-26 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv) /67.1 (iv) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. Claim 29 claims the conversion of II to I without providing any indication whatsoever as to how this is to be achieved. This is a result to be achieved where no technical content is given so that the claim fails to meet the requirements of Art. 6 PCT.

Re Item VIII

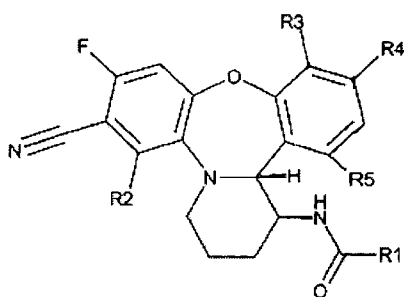
Certain observations on the international application

1. The reference on page 9 to "not intended to limit" should be deleted.

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 498/004
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) N.V. ORGANON
(30) Prioridad (31) Prioridad 06121372.4 (32) Fecha 27/09/2006 (33) País EP	(72) Inventor(es) JOHANNES BERNARDUS MARIA REWINKEL Y OTROS
	(74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27/04/2009	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 03/04/2008
Fecha de presentación de la solicitud: 26/09/2007	N° publicación: WO 2008/037746 A1
No. de solicitud PCT/EP2007/060225	
(54) Título: MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA PIRIDOOXAZEPINA	

Reivindicación(es):

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



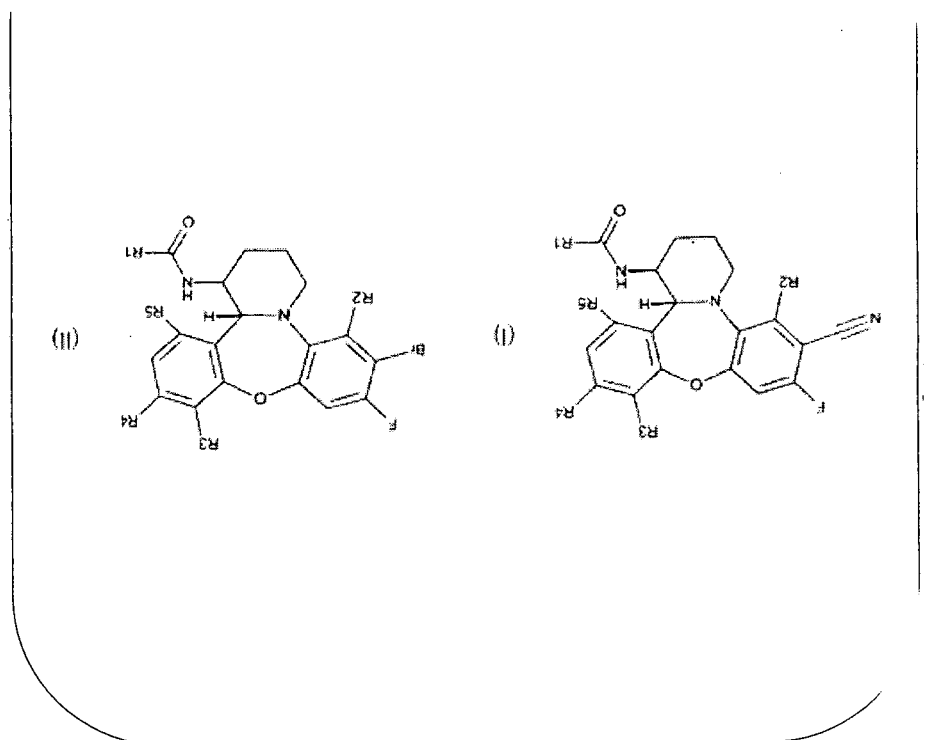
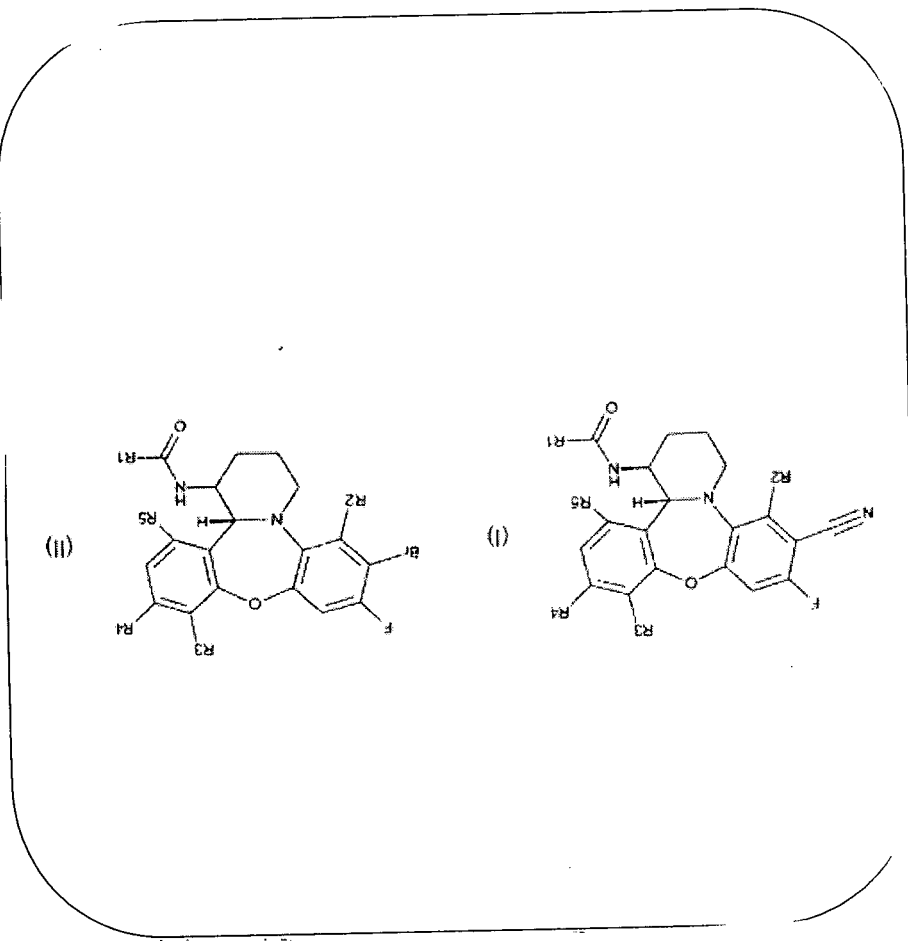
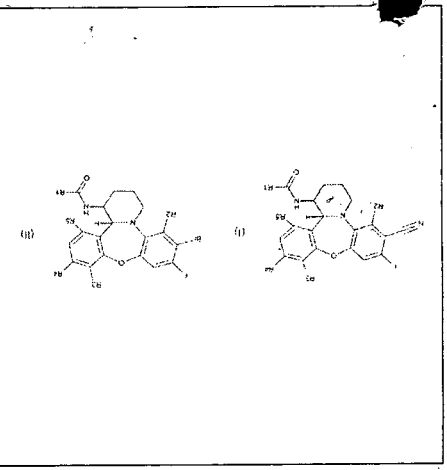
Fórmula I

en donde

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque R2 es H.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque R2 es Cl.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque R2 es CN.
5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 caracterizado porque R3 es H, R4 es H y R5 es H.
6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R3 es F y R4 y R5 son H.
7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R4 es F y R3 y R5 son H.
8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R5 es F y R3 y R4 son H.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 caracterizado porque R1 es CF₃.
10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 caracterizado porque R1 es CH₃.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃ y cada uno de R2, R3, R4 y R5 es H.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃, R2 es Cl y cada uno de R3, R4 y R5 es H.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃, cada uno de R2, R3 y R4 es H, y R5 es F.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es CF₃, R2 es Cl, R3 y R4 son H, y R5 es F.
15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-14 que es levorotatorio.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso en terapia.
17. Una composición contraceptiva que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador contraceptivamente aceptable.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para terapia de reemplazo hormonal.
20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento de un trastorno ginecológico.
21. Un uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un medicamento.



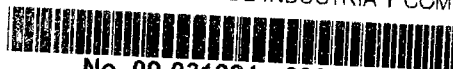
96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 21,226
FECHA : MARZO 17 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031994- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 17:33:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779036	17/03/2009	31,490,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL C.RECARGO A#05 4 a B P	350,000.00

TOTAL : 350,000.00

SUM: TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO.00299-841-031-6

93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,155
FECHA : MARZO 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031994- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 17:33:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			23134	25/03/2009	32,046,000.00

***** 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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO: 00299 - 841 - 031 - 6



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION 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 []

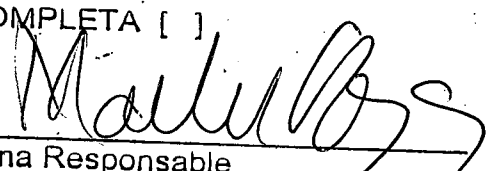
INCOMPLETA []

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-031994- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 17:33:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V. ORGANON

REFERENCIA	Radicación No.	9 31994
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/060225
	Fecha inicio fase nacional	27/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- 5126

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, 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 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 08 MAYO 2009
adpall