



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 217**

51 Int. Cl.:  
**C07D 223/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06797660 .5**

96 Fecha de presentación : **01.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1919874**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos de benzazepina o sales de los mismos.**

30 Prioridad: **02.09.2005 JP 2005-254744**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.05.2011**

73 Titular/es:  
**OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED**  
**9, Kandatsukasa-cho 2-chome**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es: **Torisawa, Yasuhiro;**  
**Abe, Kaoru;**  
**Muguruma, Yasuaki;**  
**Fujita, Shigekazu;**  
**Ogawa, Hidenori;**  
**Utsumi, Naoto y**  
**Miyake, Masahiro**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 358 217 T3

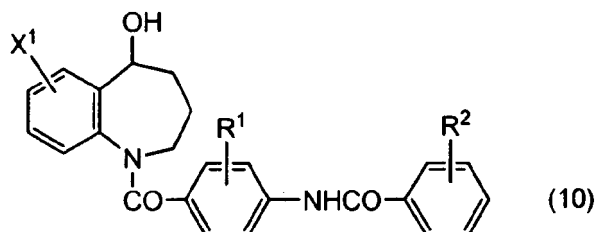
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

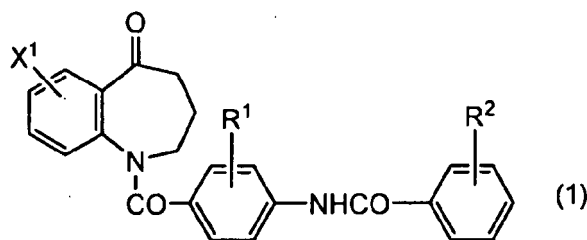
Proceso para preparar compuestos de benzazepina o sales de los mismos.

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina de la fórmula (10):



10 en la que  $X^1$  es un átomo de halógeno,  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o una sal del mismo (en lo sucesivo, a estos compuestos que incluyen sales se les denomina ocasionalmente como "compuestos de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina (10)" o simplemente como "compuestos (10)"), que comprende reducir un compuesto de benzazepina de la fórmula (1):

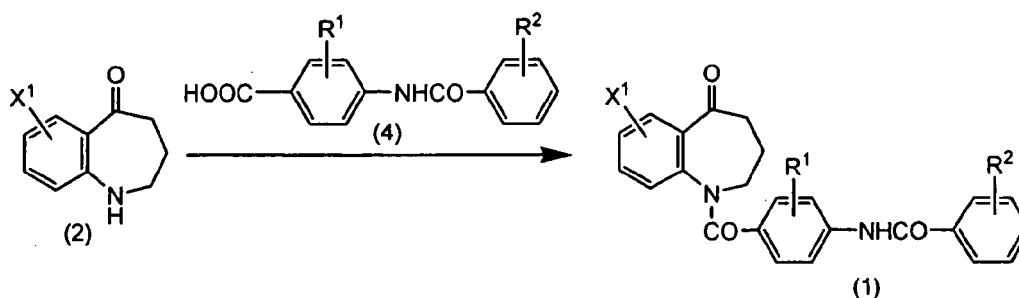


15 en la que  $X^1$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente, o sales de los mismos (en lo sucesivo, a estos compuestos que incluyen sales se denominan como "compuestos de benzazepina (1)" o simplemente como "compuestos (1)"), en presencia de un agente de hidrogenación en una cantidad de 0,1 a 1 mol por 1 mol del compuesto (1).

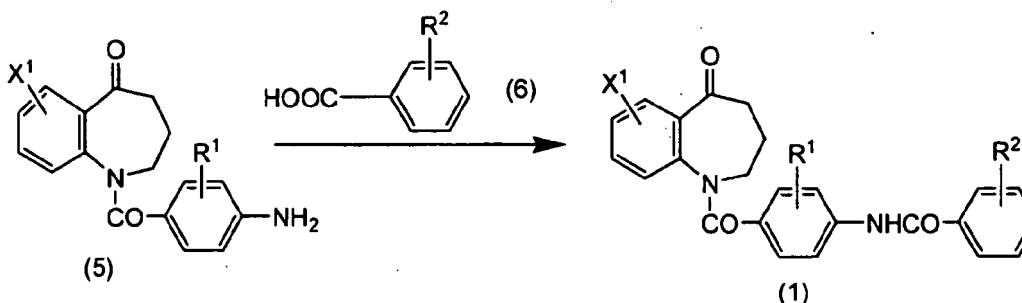
## ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

20 Se sabe que los compuestos de benzazepina de la fórmula (1) anterior o sales de los mismos son útiles como un intermedio para preparar un compuestos de benzazepina farmacéuticamente activo que tiene actividad antagonista frente a vasopresina, por ejemplo, los compuestos (10) como se ha mencionado anteriormente (cf. JP-A-4-154765). La producción de los compuestos (10) se conoce de Kazumi Kondo et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 7(1999), págs. 1743-1754, que utiliza un exceso de agente de hidrogenación. Por otro lado, el uso de una cantidad equimolar menor de agente de reducción en la reducción de benzazepinadionas se conoce del documento US 4.410.520.

25 También se conoce que los compuestos de benzazepina (1) se han preparado por los procesos que se muestran en los siguientes esquemas de reacción A y B (cf. JP-A-4-154765 y Kazumi Kondo et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 7 (1999), págs. 1743-1754).

**Esquema de Reacción A**

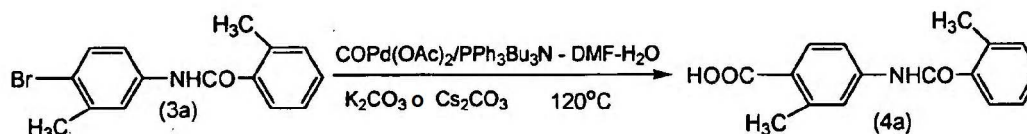
en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente.

**Esquema de Reacción B:**

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente.

- 5 Sin embargo, los métodos mostrados en los esquemas de reacción A y B anteriores no son adecuados para producir los compuestos deseados (1) a escala industrial. Es decir, el compuesto de partida (4) que se usa en el Esquema de Reacción A es difícilmente obtenible con alto rendimiento y alta pureza y, por lo tanto, el método del Esquema de Reacción A no es adecuado como un proceso industrial. Por otra parte, el método del Esquema de Reacción B no puede dar los compuestos deseados (1) con alto rendimiento y alta pureza y, por lo tanto, no es adecuado como un proceso industrial.

10 También se conoce que los compuestos de ácido benzoico de la fórmula (4) son útiles como un intermedio para preparar un compuesto de bezazepina farmacéuticamente activo que tenga actividad antagonista de vasopresina (cf. JP-A-4-154765). Los compuestos de ácido (4) se preparan normalmente por un proceso como el que se muestra el Esquema de Reacción C siguiente (cf. Yasuhiro Torisawa et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 10(2000), pgs. 2493-2495).

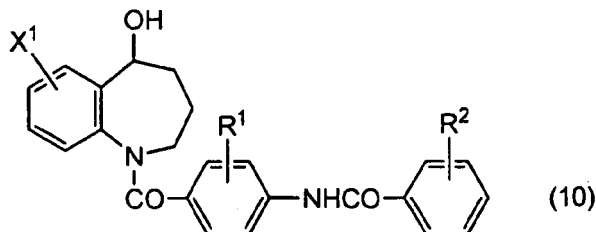
**Esquema de Reacción C:****DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

20 Un objeto de la invención es proporcionar un proceso mejorado para producir los compuestos farmacéuticamente activos (10) como se define posteriormente en este documento con alto rendimiento y pureza alta a escala industrial.

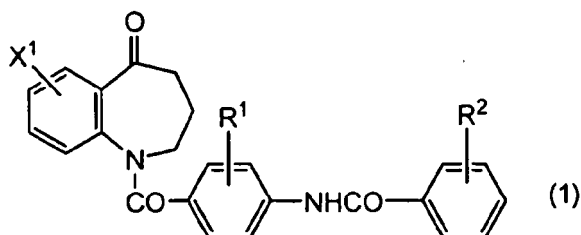
Después de un estudio intensivo, los inventores de la presente invención han descubierto que los compuestos deseados de la fórmula (10) o sales de los mismos pueden producirse con alto rendimiento y pureza alta a escala industrial por los procesos que se mencionan a continuación.

Por lo tanto, la presente invención incluye las siguientes características.

1. Un proceso para producir un compuesto de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina de la fórmula (10):



en la que  $X^1$  es un átomo de halógeno,  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto de benzazepina de la fórmula (1):



5

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^1$  son como se han definido anteriormente o una sal de los mismos en presencia de un agente de hidrogenación seleccionado entre hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, borohidruro de cinc y diborano en una cantidad de 0,25 a 1 mol por 1 mol del compuesto (1).

10

2. El proceso de acuerdo con el 1 anterior, en el que el agente de hidrogenación se usa en una cantidad de 0,25 a 0,5 mol por 1 mol del compuesto (1).

3. El proceso de acuerdo con los 1 ó 2 anteriores, en los que el compuesto de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina (10) es 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina o una sal del mismo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

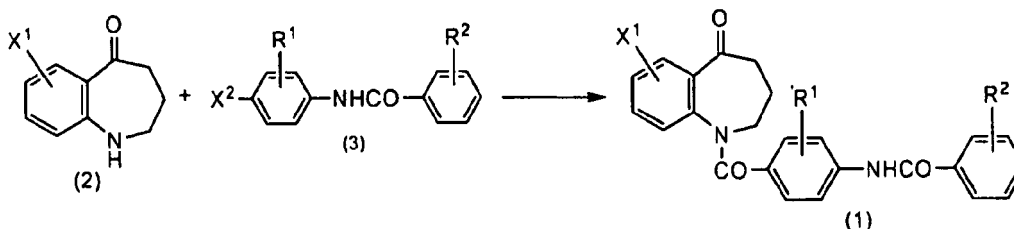
Los compuestos de la fórmula (10) o sales de los mismos pueden producirse con alto rendimiento y pureza alta a escala industrial por procesos como los que se mencionan a continuación.

Producción de Compuestos (1):

20

Los compuestos de benzazepina (1) o sales de los mismos pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2) (en lo sucesivo, denominado ocasionalmente "compuesto (2)") o una sal del mismo con un compuesto de amida de la fórmula (3) (en lo sucesivo, denominado ocasionalmente como "compuesto (3)") o una sal del mismo en presencia de agente de carbonilación como se muestra en el siguiente esquema de reacción I.

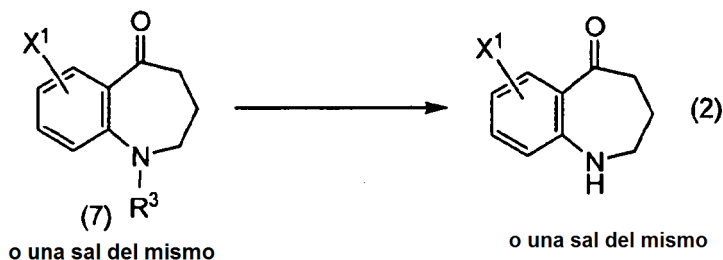
#### Esquema de Reacción I:



25

en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^1$  son como se han definido anteriormente y  $X^2$  es un átomo de halógeno. El compuesto de partida (2) o una sal del mismo pueden producirse por cualquier proceso conocido como se menciona a continuación. En dicho compuesto (2), el átomo de halógeno  $X^1$  no se especifica pero puede incluir átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo, preferiblemente un átomo de flúor o átomo de cloro.

El compuesto (2) o una sal del mismo pueden prepararse fácilmente, por ejemplo, a partir de un compuesto de benzazepina de la fórmula (7) o una del mismo, como se muestra en el Esquema de Reacción II siguiente.

**Esquema de Reacción II:**

en el que  $X^1$  es como se ha definido anteriormente y  $R^3$  es un grupo fenilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo  $C_{1-6}$  en el anillo fenilo.

5 El grupo fenilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo  $C_{1-6}$  en el anillo fenilo representa un grupo fenilsulfonilo que tiene opcionalmente uno a tres sustituyentes de un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el anillo fenilo, tal como fenilsulfonilo, 2-metilfenilsulfonilo, 3-metilfenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, 2-etilfenilsulfonilo, 3-n-propilfenilsulfonilo, 4-n-butilfenil-sulfonilo, 2-n-pentilfenilsulfonilo, 3-n-hexilfenilsulfonilo, 2,3-dimetilfenilsulfonilo y 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo.

10 El compuesto (2) o una del mismo pueden prepararse, tratando el compuesto de benzazepina de la fórmula (7) o una sal del mismo con ácido sulfúrico.

15 La sal del compuesto de benzazepina (7) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de benzazepina (7) con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico.

20 El ácido sulfúrico no se limita a cualquier concentración específica pero se usa normalmente a una concentración del 50% en peso o superior, esto incluye ácido clorhídrico concentrado. La concentración preferida de ácido sulfúrico está en el intervalo de 85 a 98% en peso.

El tratamiento del compuesto (7) o una sal del mismo con ácido sulfúrico se realiza habitualmente a una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$  y el tiempo de reacción se determina opcionalmente dependiendo de la temperatura de reacción, preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 5 horas.

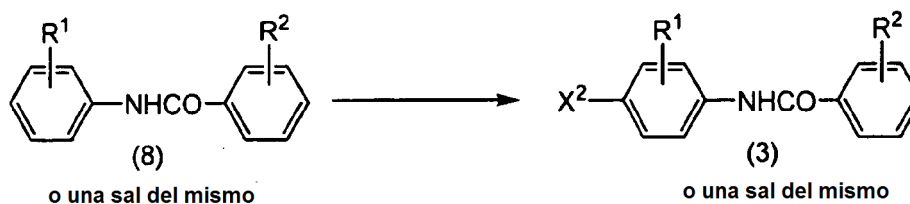
25 Después de la reacción, el compuesto deseado (2) o una sal del mismo pueden aislarse de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. El producto puede purificarse además por un método de purificación convencional, tal como cromatografía en columna y recristalización. La recristalización puede hacerse usando un cristal de siembra o como alternativa puede hacerse con carbono activo.

30 Cuando el compuesto (2) se obtiene en forma de una base libre en la reacción anterior del Esquema de Reacción II, puede convertirse en una sal con un compuesto ácido o básico aceptable. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico.

En otro compuesto de partida, el compuesto de amida (3) o una sal del mismo en el Esquema de Reacción I anterior,  $X^2$  no se limita a un átomo de halógeno específico, pero incluye un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo, en el que uno particularmente preferido es un átomo de bromo o átomo de yodo.

40 Los  $R^1$  y  $R^2$  en el compuesto (3) no se limitan a un grupo alquilo específico  $C_{1-6}$  pero incluyen un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, pentilo o grupo hexilo. El grupo  $R^1$  preferido es metilo y el grupo  $R^2$  preferido es metilo.

El compuesto (3) o una sal del mismo puede producirse por un método conocido, por ejemplo, a partir de un compuesto de amida de la fórmula (8) o una sal del mismo como se muestra en el Esquema de Reacción III.

**Esquema de Reacción III:**

en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^2$  son como se han definido anteriormente. Es decir, el compuesto (3) o una sal del mismo pueden obtenerse tratando el compuesto de amida (8) o una sal del mismo con un agente de halogenación en un disolvente.

5 La sal del compuesto de amida (8) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de amida (8) con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico.

10 El agente de halogenación incluye, por ejemplo, una molécula de halógeno (por ejemplo, bromo y cloro), un compuesto de cloro (por ejemplo, cloruro de yodo, cloruro de sulfurilo), un compuesto de cobre (por ejemplo, bromuro cuproso) y una succinimida *N*-halogenada (por ejemplo, *N*-bromosuccinimida). El agente de halogenación no se limita a ninguna cantidad específica pero se usa normalmente en una cantidad de 1 mol a 10 moles, preferiblemente de 1 mol a 5 moles por 1 mol del compuesto (8).

15 El disolvente incluye, por ejemplo, éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglima, diglima), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono), ácidos grasos (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico), disulfuro de carbono o una mezcla de los disolventes anteriores.

20 La temperatura de reacción no se limita específicamente pero está normalmente en el intervalo de 0°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 50°C, y el tiempo de reacción se determina opcionalmente dependiendo las clases de compuestos de partida y otras condiciones de reacción, pero está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 30 horas. Después de la reacción, el compuesto (3) o una sal del mismo pueden aislarse de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. El producto puede purificarse además por un método de purificación adicional, tal como cromatografía en columna y recristalización. La recristalización puede hacerse usando un cristal de siembra o, como alternativa, puede hacerse con carbono activo.

25 Cuando el compuesto (3) se obtiene en forma de una base libre en la reacción anterior del Esquema de Reacción III, puede convertirse en una sal con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptable. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico.

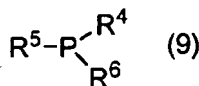
30 El compuesto (1) o una sal del mismo puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3) en presencia de un compuesto de carbonilación como se muestra en el esquema de reacción I.

La cantidad del compuesto (3) no se especifica, pero normalmente es al menos una cantidad equimolar, preferiblemente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (2).

40 El agente de carbonilación no se limita pero incluye, por ejemplo, monóxido de carbono, un carbonilo metálico (por ejemplo,  $Cr(CO)_6$ ,  $Mo(CO)_6$  y  $W(CO)_6$ ). La cantidad del agente de carbonilación puede no especificarse en la medida en la que sea al menos una cantidad equimolar del compuesto (2), pero se usa preferiblemente en tanto exceso de cantidad como el compuesto (2).

45 Cuando se usa monóxido de carbono como el agente de carbonilación, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un compuesto fosfórico y un compuesto de paladio como catalizador.

El compuesto fosfórico incluye un compuesto de la fórmula (9):



en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y son cada uno un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo o un grupo fenilalquilo C<sub>1-6</sub> (en lo sucesivo, puede denominarse ocasionalmente como "compuesto (9)").

5 El grupo alquilo C<sub>1-6</sub> para R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no se especifica pero incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, pentilo o hexilo.

El grupo cicloalquilo no se especifica pero incluye un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

10 El grupo fenilo puede tener opcionalmente un sustituyente en el anillo fenilo. El sustituyente en el anillo fenilo incluye, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo sulfo, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un residuo polimérico. El grupo alquilo C<sub>1-6</sub> incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo. El grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> incluye un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentiloxi o *n*-hexiloxi. El grupo amino incluye un grupo amino que tiene opcionalmente uno o dos de un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo amino, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N*-propilamino, *N*-butilamino, *N*-pentilamino, *N*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N*-metil-*N*-etilamino. El residuo polimérico incluye un residuo de una resina de poliestireno.

20 El grupo fenilalquilo C<sub>1-6</sub> incluye un grupo fenilalquilo en el que el resto alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 4-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo y 1,1-dimetil-2-feniletilo. El grupo fenilalquilo C<sub>1-6</sub> puede tener opcionalmente un sustituyente en el anillo fenilo. Dicho sustituyente puede ser igual a los sustituyentes mencionados anteriormente en el grupo fenilo.

25 Los ejemplos del compuesto (9) son 4-(dimetilamino)fenil-difenilfosfina, difenil-2-piridilfosfina, triciclohexilfosfina, resina de 4-difenilfosfino-poliestireno resina de 4-difenilfosfino-metilpoliestireno.

El compuesto de paladio no se especifica pero incluye, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, bromuro de paladio, paladiocarbono y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio.

30 La cantidad del compuesto (9) no se especifica pero está normalmente en el intervalo de 0,005 a 1 mol, preferiblemente 0,01 a 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (3). La cantidad del compuesto de paladio no se especifica pero está normalmente en el intervalo de 0,001 a 0,5 mol, preferiblemente 0,01 a 0,25 mol, por 1 mol del compuesto (3).

35 La reacción para producir el compuesto (1) o una sal del mismo se realiza preferiblemente en un disolvente. El disolvente incluye, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, *terc*-butanol), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, ciclopentil metil éter), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo) y disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo, piridina, acetona, *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetilimidazolidinona, *N,N*-dimetilpropilenoúrea. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos. La reacción anterior para la producción del compuesto (1) o una sal del mismo se realiza preferiblemente en presencia de un compuesto básico. El compuesto básico no se especifica pero incluye bases orgánicas y bases inorgánicas. Las bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilalanilina, *N*-etil-diisopropilamina, dimetilaminopiridina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o acetato de cesio. Son bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos (por ejemplo, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de cesio, carbonato de cesio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico), hidróxidos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio), hidruros (por ejemplo, hidruro potásico, hidruro sódico), sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio, sodio), sales de amida (amida sódica, amida potásica). Estos compuestos básicos pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos. entre estos compuestos básicos, se prefieren bases orgánicas, se prefieren particularmente *N*-etil-diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU).

50 La temperatura de reacción no se limita específicamente pero está normalmente en el intervalo de 25°C a 200°C, preferiblemente 60°C a 150°C y el tiempo de reacción se determina opcionalmente dependiendo de la temperatura de reacción u otras condiciones, pero está preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 horas.

Las sales de los compuestos de benzazepina (1) incluyen sales de adición de ácidos de los compuestos de benzazepina (1). Estas sales de adición de ácidos pueden prepararse tratando el compuesto de benzazepina (1) con un compuesto ácido farmacéuticamente aceptable. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico).

El compuesto (1) puede convertirse fácilmente en una sal tratándolo con un compuesto básico farmacéuticamente aceptable. El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico.

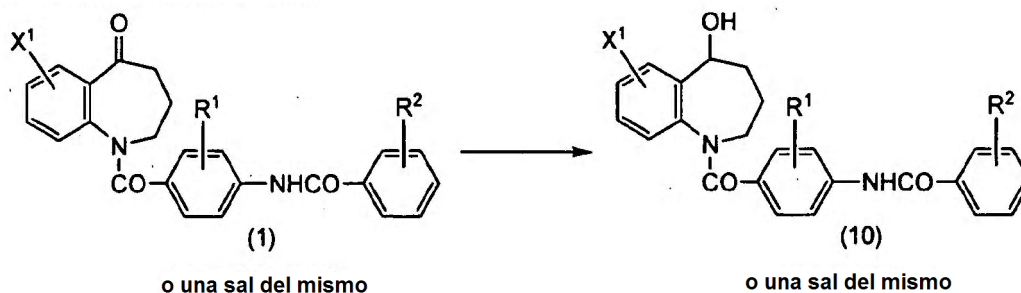
Cuando se usa o se usan una sal del compuesto (2) y/o una sal del compuesto (3), el compuesto (1) también se obtiene en forma de una sal.

Después de la reacción, el compuesto (1) puede aislarse de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. Además, el producto puede purificarse por un método de purificación convencional, tal como cromatografía en columna y recristalización. La recristalización puede hacerse usando un cristal de siembra, o como alternativa puede hacerse con carbono activo.

Producción de Compuestos (10):

Los compuestos (1) obtenidos anteriormente pueden convertirse en compuestos de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina de la fórmula (10) que son útiles como un antagonista de vasopresina. Es decir, el compuesto (10) o una sal del mismo pueden producirse reduciendo el (1) o una sal con un agente de hidrogenación como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción-IV.

#### Esquema de Reacción-IV



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente. La reacción de reducción del compuesto (1) en el Esquema de Reacción-IV se realiza usando un agente de hidrogenación en una cantidad equimolar o una cantidad inferior a la del compuesto (1) en vista de producir el compuesto (10) con alto rendimiento y pureza alta, porque la reacción de hidrogenación de la presente invención pueden transcurrir con una reacción de deshalogenación indeseada que apenas sucede que ha sucedido en los procesos conocidos.

El agente de hidrogenación incluye, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, borohidruro de cinc y diborano. Estos agentes de hidrogenación pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismo. El agente de hidrogenación se usa en una cantidad equimolar o inferior a la del compuesto (1) para producir el compuesto deseado (10) con alto rendimiento y pureza alta como se ha mencionado anteriormente. El agente de hidrogenación se usa en una cantidad de 0,1 a 1 mol, preferiblemente de 0,25 a 1 mol, más preferiblemente de 0,25 a 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (1). La reacción de reducción se realiza normalmente en un disolvente. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, isopropanol) y éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, diglima). Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos. Cuando se usa hidruro de litio y aluminio o diborano como agente reductor, es preferible usar un disolvente anhidro, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter isopropílico o diglima.

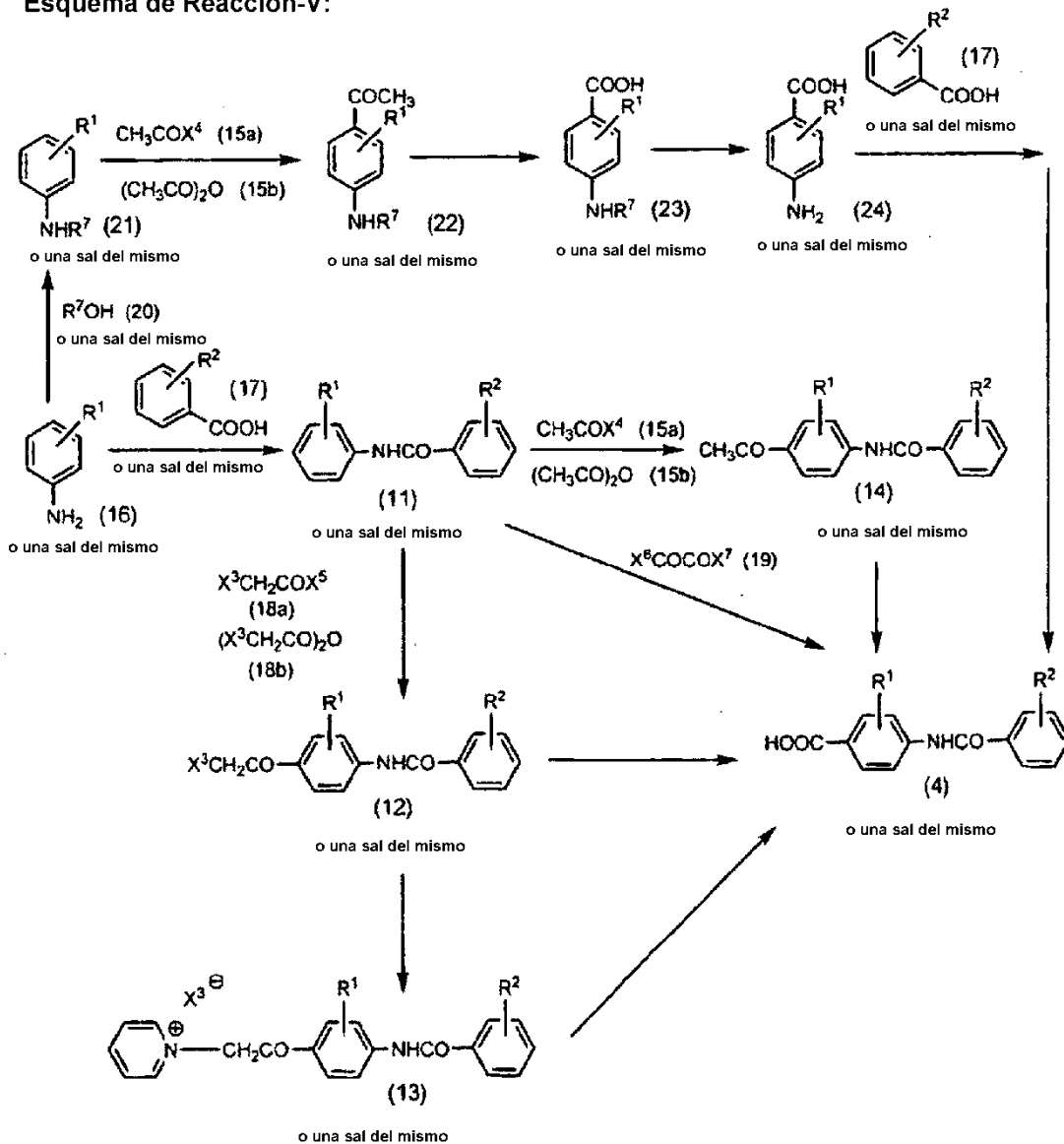
La temperatura de reacción no se limita específicamente pero está normalmente en el intervalo de -60°C a 150°C, preferiblemente de -30°C a 100°C, y el tiempo de reacción se determina opcionalmente dependiendo de la de la temperatura de reacción u otras condiciones, pero está preferiblemente en el intervalo de 10 minutos a 15 horas. Después de la reacción, el compuesto deseado (10) puede aislarse de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. Además, el compuesto (10) o una sal del mismo puede purificarse por un método de purificación convencional, tal como cromatografía en columna o recristalización. La recristalización puede hacerse usando un cristal de siembra, o como alternativa puede hacerse con carbono activo.

5 Cuando se obtiene el compuesto (10) en forma de una base libre en la reacción anterior del Esquema de Reacción-IV, el compuesto (10) puede convertirse fácilmente en un sal, tratándolo con un compuesto ácido o un compuesto básico farmacéuticamente aceptable. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico.

Producción de Compuestos (4):

10 Los compuestos de ácido benzoico intermedios para la fórmula (4) o una sal de los mismos pueden prepararse por diversos métodos, (1) haciendo reaccionar un compuesto de amida (11) o una sal del mismo con un haluro de oxalilo, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (19); (2) oxidando un compuesto de amida (12) o una sal del mismo; (3) hidrolizando un compuesto de amida (13) o una sal del mismo; o (4) oxidando un compuesto de amida (14) o una sal del mismo como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción-V.

**Esquema de Reacción-V:**



15 en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^3$  son como se han definido anteriormente,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  con un átomo de halógeno y  $R^7$  es un grupo alcanoilo  $C_{1-6}$ .

El átomo de halógeno para X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> incluye átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

5 El grupo alcanoilo C<sub>1-6</sub> para R<sup>7</sup> incluye un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, *tert*-butilcarbonilo o hexanoilo. Se prefiere el grupo R<sup>7</sup> sea acetilo.

10 La reacción del compuesto de amina (16) o una sal del mismo con el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo se realiza por una reacción de formación de enlace amido convencional. La reacción de formación de enlace amido puede realizarse en las condiciones para la reacción de formación de enlace amido convencional, por ejemplo, (a) un proceso ácido anhídrido mixto, es decir, un proceso de hacer reaccionar el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo con un halocarboxilato de alquilo para formar un anhídrido del ácido mixto y hacer reaccionar el resultante con el compuesto de amida (16) o una sal del mismo; (b) un proceso de éster activado, es decir, un proceso de convertir el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo en un éster activado, tal como éster de *p*-nitrofenilo, éster de *N*-hidroxisuccinimida, éster de 1-hidroxibenzotriazol o en una amida activa con benzoxazolin-2-tiona y haciendo reaccionar el resultado con el compuesto de amina (16) o una sal del mismo; (c) un proceso de carbodiimida, es decir, un proceso de condensar el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo y el compuesto de amina (16) o una sal del mismo en presencia de un agente de activación, tal como dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), carbonildiimidazol; (d) otros procesos, es decir un proceso de convertir el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo en un anhídrido carboxílico haciéndolo reaccionar con un agente de deshidratación, tal como anhídrido acético, y haciendo reaccionar el resultante con el compuesto de amina (16) o una sal del mismo; un proceso de hacer reaccionar un éster del compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo con un alcohol inferior y el compuesto de amina (16) o una sal del mismo a alta temperatura y alta presión; un proceso de hacer reaccionar un compuesto de haluro de ácido del compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo, es decir un haluro de ácido carboxílico, con el compuesto de amina (16) o una sal del mismo.

25 El anhídrido del ácido mixto usado en el proceso mixto de ácido anhídrido (a) anterior por la reacción conocida de Schotten-Baumann, y el producto de reacción se usa sin aislamiento de la mezcla de reacción para la reacción con el compuesto de amida (16) o una sal del mismo para dar el compuesto (11) o una sal del mismo.

La reacción de Schotten-Baumann anterior se realiza normalmente en presencia de un compuesto básico.

30 El compuesto básico es cualquiera de los compuestos convencionales usados en la reacción de Schotten-Baumann e incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilamina, *N*-etil-diisopropilamina, dimetilaminopiridina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y bases inorgánicas, tales como carbonatos (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico), hidróxidos metálicos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio), hidruros (por ejemplo, hidruro potásico, hidruro sódico), metales alcalinos (por ejemplo, potasio, sodio), sales de amida (amida sódica, amida potásica), alcoholatos metálicos (metilato sódico, etilato sódico). Estos compuestos básicos pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos.

La reacción se realiza normalmente a una temperatura de -20°C a 100°C, preferiblemente -10°C a 50°C, y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 5 minutos a 2 horas.

40 La reacción del anhídrido del ácido mixto obtenida de esta forma con el compuesto de amina (16) o una sal del mismo se realiza normalmente a una temperatura de -20°C a 150°C, preferiblemente de -10°C a 50°C, y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 5 minutos a 5 horas.

45 El proceso de anhídrido del ácido mixto se realiza normalmente en un disolvente. El disolvente puede ser cualquiera de los disolventes convencionales que se usan normalmente en el proceso de anhídrido del ácido mixto e incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica) o una mezcla de los mismos.

50 El halocarboxilato de alquilo usado en el proceso del proceso de anhídrido del ácido mixto incluye, por ejemplo, cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo.

55 En el proceso de anhídrido del ácido mixto, el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo, el halocarboxilato de alquilo y el compuesto de amina (16) o una sal del mismo se usan normalmente en cada uno en una cantidad equimolar, pero preferiblemente el halocarboxilato de alquilo y el compuesto de ácido carboxílico (17) se usan cada uno en una cantidad de 1 a 1,5 moles por 1 molo del compuesto de amina (16) o una sal del mismo.

El proceso de condensar el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal del mismo el compuesto de amina



inorgánica, tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, carbonato sódico o carbonato potásico. Cuando se usa ácido crómico o una sal de metal alcalino del mismo, es preferible realizar la reacción en presencia de un ácido mineral (por ejemplo, ácido sulfúrico) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético). Entre los agentes de oxidación anteriores, son particularmente adecuados ácidos hipohalógenos e hipoalitos de metales alcalinos.

5 El agente de oxidación se usa en al menos una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 moles, para dar 1 mol del compuesto (14) o una sal del mismo. La reacción se realiza normalmente a una de -20°C a 50°C, preferiblemente de -20°C a aproximadamente la temperatura ambiente, durante 1 a 30 horas. La reacción del compuesto (11) o una sal del mismo con el compuesto (18a) o (18b) para dar el compuesto (12) o un sal del mismo se realiza en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto (11) o una sal del mismo con el compuesto (15a) o (15b) para dar el compuesto (14) o una sal del mismo.

10 La reacción de convertir el compuesto (12) o una sal del mismo en el compuesto (13) o una sal del mismo se realiza haciéndolo reaccionar con piridina en un disolvente apropiado. El disolvente incluye cualquiera de los disolventes que se usan en los procesos anteriores para preparar el compuesto (1) o una sal del mismo.

15 La reacción se realiza normalmente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, de 1 a 10 horas. Se usa piridina en al menos una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 moles, para dar 1 mol del compuesto (12) o una sal del mismo.

20 La reacción anterior para producir el compuesto (13) o una sal del mismo también puede realizarse haciendo reaccionar la mezcla de reacción que se obtiene en la reacción del compuesto (11) o una sal del mismo con el compuesto (18a) o (18b) para dar el compuesto (12) o una sal del mismo, con piridina sin aislar el compuesto producido (12) o una sal del mismo en las mismas condiciones de antes.

La reacción de convertir el compuesto (13) o una sal del mismo en el compuesto (4) o una sal del mismo se realiza hidrolizándolo. La reacción de hidrolización se realiza en un disolvente apropiado o sin disolvente en presencia de un compuesto básico.

25 El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, *tert*-butanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), éteres (por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma, diglisma), ácidos alifáticos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica) o una mezcla de los mismos.

30 El compuesto básico incluye carbonatos (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico) e hidróxidos metálicos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de litio) y similares. Pueden usarse estos compuestos básicos solos o una mezcla de dos o más de los mismos. La reacción de hidrolización se realiza normalmente a una temperatura de 0°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 150°C, de 10 minutos a 30 horas. El compuesto básico se usa normalmente en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 5 moles, para dar 1 mol del compuesto (13) o una sal del mismo

35 La reacción del compuesto (11) o una sal del mismo con el compuesto (4) o una sal del mismo se realiza en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto (11) o una sal del mismo con el compuesto (15a) o (15b) para dar el compuesto (14) o una sal del mismo.

40 La reacción de convertir el compuesto (12) o una sal del mismo en el compuesto (4) o una sal del mismo se realiza en las mismas condiciones que en la reacción de convertir el compuesto (14) o una sal del mismo en el compuesto (4) o una sal del mismo.

45 La reacción del compuesto (16) o una sal del mismo con el compuesto (20) o una sal del mismo se realiza en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto (16) o una sal del mismo con el compuesto (17) o una sal del mismo.

La reacción del compuesto (21) o una sal del mismo con el compuesto (15a) o (15b) se realiza en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto (11) o una sal del mismo con el compuesto (15a) o (15b).

50 La reacción de convertir el compuesto (22) o una sal del mismo en el compuesto (23) o una sal del mismo se realiza en las mismas condiciones que en la reacción de convertir el compuesto (14) o una sal del mismo en el compuesto (4) o una sal del mismo.

La reacción de convertir el compuesto (23) o una sal del mismo en el compuesto (24) o una sal del mismo se realiza en las mismas condiciones que en la reacción de convertir el compuesto (13) o una sal del mismo en el compuesto (4) o una sal del mismo.

La reacción del compuesto (24) o una sal del mismo con el compuesto (17) o una sal del mismo se realiza en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto (16) o una sal del mismo con el compuesto (17) o una sal del mismo.

Después de la reacción, el compuesto producido (11) o una sal del mismo, compuesto (12) o una sal del mismo, compuesto (13) o una sal del mismo, compuesto (14) o una sal del mismo, compuesto (4) o una sal del mismo, compuesto (21) o una sal del mismo, compuesto (22) o una sal del mismo, compuesto (23) o una sal del mismo, compuesto (24) o una sal del mismo puede aislarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, seguido de métodos de aislamiento convencionales, tales como filtración, concentración, extracción. Además, cada compuesto (11) o una sal del mismo, compuesto (12) o una sal del mismo, compuesto (13) o una sal del mismo, compuesto (14) o una sal del mismo, compuesto (4) o una sal del mismo, compuesto (21) o una sal del mismo, compuesto (22) o una sal del mismo, compuesto (23) o una sal del mismo, compuesto (24) o una sal del mismo puede purificarse de la mezcla de reacción por métodos de purificación convencionales, tales como cromatografía en columna y recristalización. La recristalización puede hacerse usando un cristal del siembra o como alternativa puede hacerse con carbono activo.

Cuando se produce el compuesto (4) por la reacción que se muestra en el Esquema de Reacción-V, puede convertirse en una sal del compuesto (4) sometiéndolo a tratamiento con un compuesto ácido o un compuesto básico farmacéuticamente aceptables. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico.

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Los compuestos (1) o una sal de los mismos y los compuestos de intermedio (4) o una sal de los mismos, que son útiles para preparar el compuestos de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina (10) farmacéuticamente activo que tiene actividad antagonista de vasopresina. De acuerdo con el proceso de la presente invención, el compuesto (10) o una sal del mismo puede obtenerse con un alto rendimiento y pureza alta.

El compuesto (4) o una sal del mismo puede obtenerse con alto rendimiento y pureza alta sin tomar etapas de purificación complejas y además los materiales de partida que se usan para la producción de los mismos, tales como el compuesto (16) o una sal del mismo, el compuesto (17) o una sal del mismo y además los compuestos (15a), (15b), (18a), (18b), (19) y (20) están todos disponibles en el mercado con alta pureza, y por lo tanto, utilizando el proceso para la producción del compuesto (4) o una sal del mismo, el compuesto (1) o una sal del mismo puede obtenerse ventajosamente a escala industrial incluso por el método conocido que se muestra en el Esquema de Reacción A.

Además, los compuestos de partida (7) y (8) que se usan para la producción del compuesto (1) o una sal del mismo como se muestra en los Esquemas de Reacción II y III está disponibles públicamente y pueden obtenerse en el mercado con una alta pureza. Además, el método de la presente invención puede realizarse sin muchos agentes de reacción y, por lo tanto, los compuestos (10) o sus sales pueden obtenerse con un coste menor en los compuestos conocidos. Por lo tanto, el método de la presente invención es adecuado para la producción de los compuestos (10) y sus sales a escala industrial.

#### MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

La presente invención se ilustra con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1. Preparación de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-5-ona:

Se añade 7-cloro-1-p-toluenosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-5-ona (5 g) a ácido sulfúrico al 90% (p/p) (50 ml) y la mezcla se agita de 0°C a 10°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se añade a agua fría (50 ml) y después se neutraliza añadiendo gradualmente a la misma una solución de hidróxido sódico (75 g) en una cantidad adecuada de agua con cuidado a la reacción exotérmica. La mezcla de reacción se enfría a 25°C, la suspensión de color verde amarillento resultante se extrae con tolueno (50 ml), y la capa orgánica se separa, se lava con agua (25 ml x 2) y se seca sobre sulfato sódico. Después eliminar el sulfato sódico por filtración, el filtrado se concentra a presión reducida para dar cristales de un color amarillo pálido. Los cristales se someten a deshidratación por destilación azeotrópica con tolueno con el fin de retirar una pequeña cantidad de agua para dar 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-5-ona, que tiene un contenido de humedad de menos de 100 ppm (2,5 g, rendimiento del 89%, P.f. 103-104°C).

La 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-5-ona se recristaliza de nuevo a partir de metanol/agua (7:3) para dar agujas de color amarillo pálido. La 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-5-ona obtenida de esta manera tiene los siguientes datos físicos; (1) datos de espectro RMN, (2) datos de espectro IR, (3) datos de espectro MS.

(1) espectro RMN :

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,18$  (tt,  $J = 7,1$  Hz,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,82 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,25 (td,  $J = 6,6$  Hz,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 4,62 (s a, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H)

(2) espectro IR

5 IR (KBr): 3365, 2963, 2933, 1655, 1607, 1287, 842, 820  $\text{cm}^{-1}$

(3) espectro MS

MS(EI):  $m/z = 195$  (M+).

Ejemplo de Referencia 2. Preparación de 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno:

10 Se disuelve 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (80 g) en ácido acético (500 ml) y a los mismos se añade una solución de bromo (19,0 ml) en ácido acético (40 ml) con agitación con refrigeración con hielo durante un periodo de aproximadamente una hora. Tiempo durante el cual la mezcla se enfría a una temperatura interna por debajo de  $20^\circ\text{C}$  (temperatura interna media:  $10\text{-}15^\circ\text{C}$ ) puesto que la temperatura aumenta. La mezcla de reacción se agita continuamente durante una noche. La suspensión resultante se añade a hielo-agua y los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua, y se secan a  $60^\circ\text{C}$ . El producto resultante se recrystaliza en metanol-agua para  
15 dar 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno (105,0 g), agujas de color blanco (rendimiento del 97%, P.f.  $144,5\text{-}146,0^\circ\text{C}$ )

El 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno obtenido de esta manera tiene el siguiente espectro RMN :

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,39$  (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 7,24-7,56 (m, 8H).

Ejemplo de Referencia 3. Preparación de 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno:

20 Se disuelve m-toluidina (1772 g) en acetona (3,5 l) y a la misma se le añade una solución de hidróxido sódico (648 g) en agua (6,25 l), y la mezcla se enfría a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ . A la mezcla se le añade con agitación cloruro de o-metilbenzoilo (2507 g) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos, por lo que la temperatura de la mezcla de reacción aumenta a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante aproximadamente una hora, la mezcla de reacción se enfría aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  y los cristales resultantes se recogen por filtración. El producto cristalino se lava 2 veces con metanol/agua (4:1, 3,75 l) y se secan a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$  para dar el producto deseado (3530 g, rendimiento del 96,62%).  
25

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,37$  (3H, s), 2,50 (3H, s), 6,96 (1H, d a,  $J = 7,2$  Hz), 7,20-7,29 (3H, m), 7,35 (2H, t a,  $J = 7,4$  Hz), 7,43-7,52 (3H, m) p.f.  $144,8\text{-}145,8^\circ\text{C}$ , prismas incoloros

Ejemplo de Referencia 4. Preparación de 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)acetofenona:

30 Se suspende 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (1500 g) en o-diclorobenceno (4,5 l) y la mezcla se enfría aproximadamente a  $5^\circ\text{C}$ , y a la misma se le añade en porciones cloruro de aluminio (3556 g) (la temperatura de la mezcla de reacción aumenta a  $35^\circ\text{C}$ ). La mezcla se enfría de nuevo a aproximadamente  $5^\circ\text{C}$  y se añade en porciones cloruro de acetilo (571 ml) a la misma en intervalos de 20 minutos en cada cantidad de volumen de 1/4 del mismo. A partir de entonces, la mezcla se agita continuamente durante aproximadamente 5 horas a aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  para completar la reacción. La mezcla de reacción resultante se añade lentamente a un recipiente que contiene hielo (15 kg)  
35 con cuidado de la reacción exotérmica y del humo. La capa orgánica se separa y se lava dos veces con solución acuosa al 5% de carbonato de hidrogeno (7,5 l) que se calienta previamente a  $50^\circ\text{C}$ . La capa orgánica obtenida de esta manera se calienta a  $40^\circ\text{C}$  y a la misma se le añaden metanol (0,75 l) y solución acuosa al 5% de hidróxido sódico (675 ml). Después de agitar, la capa orgánica se separa y se lava tres veces con agua (4,5 l, aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ ) y después se calienta a aproximadamente  $5^\circ\text{C}$ . El producto resultante se enfría continuamente durante aproximadamente 3 horas y los cristales resultantes se separan por filtración y se secan a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$  para dar el compuesto deseado (1189 g, rendimiento del 66,8%).  
40

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,50$  (3H, s), 2,56 (6H, s), 7,25 (1H, t a,  $J = 7,2$  Hz), 7,27 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,37 (1H, t a,  $J = 7,3$  Hz), 7,43 (1H, s a), 7,47 (1H, d a,  $J = 7,1$  Hz), 7,65, (1H, d a,  $J = 8,1$  Hz), 7,72 (1H, s a), 7,76 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz) P.f.  $101,3\text{-}102,1^\circ\text{C}$ , prismas incoloros

45 Ejemplo de Referencia 5. Preparación de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona:

50 Se suspende 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (136,5 g) en nitroetano (137 ml) y a la misma se le añade lentamente cloruro de aluminio (403,9 g) en refrigeración con hielo de manera que no exceda  $60^\circ\text{C}$ . La mezcla se enfría por debajo de  $20^\circ\text{C}$  y a la misma se le añade cloruro de cloroacetilo (136,8 g) y la mezcla se agita a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 7,5 horas para completar la reacción. A la mezcla de reacción se le añade lentamente agua-hielo (1,36 l) de manera que no excede  $50^\circ\text{C}$  y después se extrae con tolueno (0,68 l). La fase de tolueno se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (0,68 l) y solución salina saturada (0,68 l) en este orden. Una parte de la solución de tolueno resultante se separa y se somete al siguiente procedimiento, mientras que las partes

restantes de la solución de tolueno se usan el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 6.

Una parte de la solución de tolueno preparada de esta manera se concentra a sequedad a presión reducida para dar una mezcla de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona que tiene el siguiente espectro RMN .

- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,50 (3H, s), 2,57 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,26 (1H, t a, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,38 (1H, t a, J = 7,5 Hz), 7,48 (1H, d a, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, s a), 7,68, (1H, d a, J = 9 Hz), 7,70 (1H, s a), 7,72 (1H, d, J = 9 Hz)

Ejemplo de Referencia 6. Preparación de una mezcla de cloruro de 1-{2-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil}piridinio y cloruro de 1-{2-[4-metil-2-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil}piridinio:

- 10 A la solución de tolueno obtenida en el Ejemplo de Referencia 5 anterior se le añade piridina (143,8 g) y la mezcla se agita a 60-78°C durante aproximadamente 4,5 horas para completar la reacción. La mezcla de reacción se agita en refrigeración con hielo durante aproximadamente una hora y los cristales resultantes se separan por filtración. Los cristales resultantes se lavan con tolueno y se secan aproximadamente a 60°C para dar la mezcla de producto deseado (207,3 g, rendimiento del 89,8%).

- 15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2,41 (3H, s), 2,50 (3H, s), 6,45 (2H, s), 7,33 (1H, t a, J = 7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,44 (1H, t a, J = 7,5 Hz), 7,51 (1H, d a, J = 7,5 Hz), 7,81 (1H, s a), 7,89 (1H, d a, J = 8,1 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,28 (2H, dd, J = 6,6, 7,5 Hz), 8,74 (1H, t a, J = 7,5 Hz), 9,06 (2H, d a, J = 6,6 Hz), 10,75 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 7. Preparación de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona:

- 20 Se introdujeron 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno bien secado (3,2 g, 10,5 mM) y 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona (1,8 g, 9,2 mM) en un recipiente de reacción y a la misma se le añaden 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) (2,5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (6 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. A la solución obtenida de esta manera se le añaden trifetilfosfina (221 mg) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (23,5 mg, 0,105 mM) y la mezcla se calienta en una atmósfera de monóxido de carbono a 125°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y a la misma se le sopla gas argón para descargar el exceso de monóxido de carbono. Posteriormente, a la mezcla se le añaden acetato de etilo (150 ml) y solución acusa 0,5 M de NaOH (50 ml) para dividirla en dos fases. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico diluido y después con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar por filtración el sulfato de magnesio, el filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano) para dar la 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona deseada (3,5 g) en forma de un polvo cristalino de color blanco amarillento pálido (Rendimiento del 85%, pureza 99,1%, P.f. 134-142°C).
- 25
- 30

La 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona obtenida de esta manera tiene los siguiente datos físicos; (1) datos de espectro RMN , (2) datos de espectro IR , (3) datos de espectro MS .

35

(1) espectro RMN:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 100°C):  $\delta$  = 1,98 (tt, J = 6,6 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,32 -7,46 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 9,96 (s a, 1H)

- 40 (2) espectro IR

IR (KBr): 3296, 2964, 2926, 1683, 1638, 1610, 1401, 1297, 836, 739  $\text{cm}^{-1}$

(3) espectro MS

MS (EI):  $m/z$  = 446 (M+).

La pureza se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

- 45 Detector: Absorciómetro ultravioleta (UV 254 nm), columna: YMC-Pack ODS-AA-312, temperatura de columna: aproximadamente 25°C, fase móvil: solución de acetonitrilo/agua/ácido fosfórico (700:300:1).

Ejemplo 1. Preparación de 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina:

- 50 Se suspende 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona (3,2 g, 7,1 mM) en metanol (27 ml), y a la misma se le añade de una vez borohidruro sódico cristalino (96 mg = 2,5 mM), y la mezcla se hace reaccionar durante aproximadamente una hora. A la mezcla de reacción se le añade gota a gota ácido

5 clorhídrico diluido al 5% (9,3 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente y después se enfría. Los cristales precipitados se separan por filtración y se secan a temperatura ambiente para dar la 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-*H*-1-benzazepina deseada (2,97 g) en forma de un polvo de color blanco (Rendimiento del 92%, P.f. 224,5-225,5°C). La 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-*H*-1-benzazepina en bruto se obtiene recristalizando el producto anterior a partir de metanol/agua (4:1). El producto obtenido de esta manera es un polvo cristalino de color blanco (rendimiento del recristalización, 90%, pureza mayor del 99,5%, Pf 226-227,5°C).

10 La 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-*H*-1-benzazepina obtenida de esta manera tiene los siguientes datos físicos; (1) datos de espectro RMN , (2) datos de espectro IR , (3) datos de espectro MS y (4) datos del espectro de difracción de polvo de rayos-X.

(1) espectro RMN:

15 <sup>1</sup>H RM4N (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): isómero conformacional principal δ = 1,49 (ddd a; J = 11,3 Hz, J = 11,3 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 1,74 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 1,95 (ddd a, J = 11,3 Hz, J = 11,3 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 2,11 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,68 (dd a, J = 11,3 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 4,64 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 4,90 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 5,70 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 7,3 Hz, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 10,2 (s, 1H)

(2) espectro IR

IR (KBr): 3397, 3221, 2926, 1657, 1622, 1609, 1395, 1304, 1094, 866, 827, 745 cm<sup>-1</sup>

20 (3) espectro MS

MS (FAB): m/z = 449(MH<sup>+</sup>)

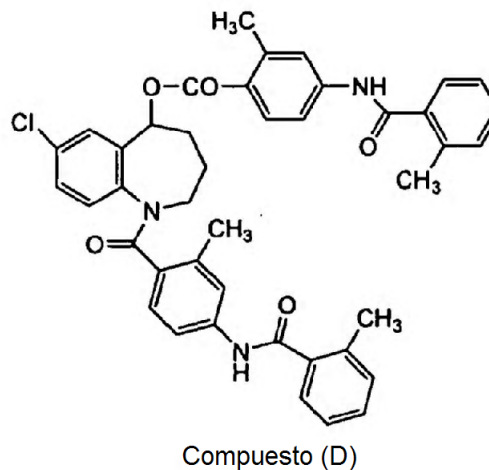
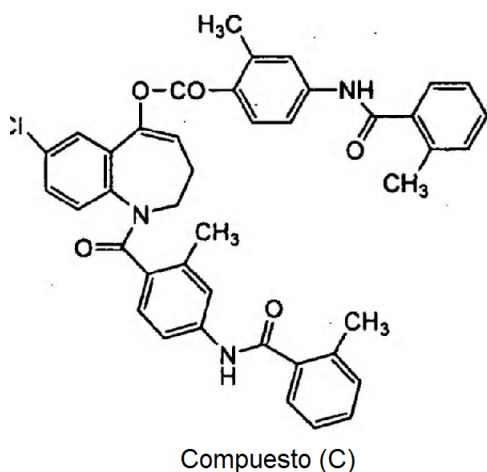
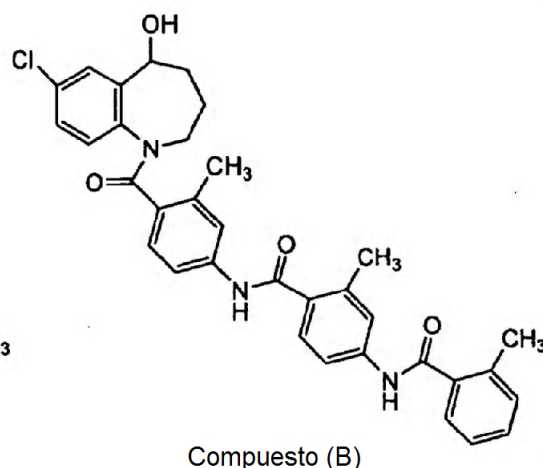
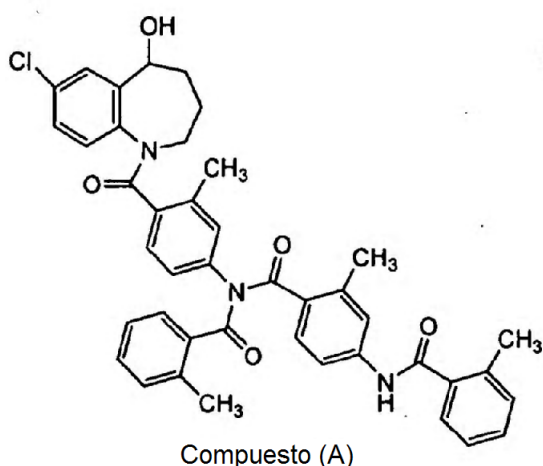
(4) Espectro de difracción de polvo de rayos-X

2θ = 4,7, 15,4, 18,7, 21,7, 23,5°.

La pureza se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

25 Detector: Absorciómetro ultravioleta (UV 254 nm), columna: YMC-Pack ODS-A A-312, temperatura de columna: aproximadamente 25°C, fase móvil: solución de acetonitrilo/agua/ácido fosfórico (500:500:1) o solución de acetonitrilo/agua/ácido fosfórico (700:300:1).

30 En el procedimiento anterior, los siguiente compuesto (A), (B), (C) y (D) o sus sales se obtienen ocasionalmente en una cantidad de 0,01 a 0,03% en peso respectivamente además de la 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-*H*-1-benzazepina o una sal del mismo. Estos compuestos pueden separarse fácilmente de la misma manera que la separación del compuesto (10) o una sal del mismo como se ha mencionado anteriormente. Estos compuestos también muestran actividad antagonista de vasopresina y son útiles como antagonista de vasopresina.



El espectro RMN del Compuesto (A):

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,49 (1H, m), 1,75 (1H, a), 1,93 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,36 (6H, s), 2,68 (1H, t, J = 12 Hz), 4,60 (1H, m), 4,85 (1H, m), 5,69 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,78 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz), 6,91 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,54 (4H, m), 7,64 (1H, m), 7,68 (1H, m), 10,40 (1H, s)

El espectro RMN del Compuesto (B):

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,49 (1H, m), 1,76 (1H, a), 1,93 (1H, m), 2,11 (1H, a), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,68 (1H, t, J = 12 Hz), 4,65 (1H, m), 4,90 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 8,1 Hz), 7,23-7,50 (7H, m), 7,59-7,73 (3H, m), 10,13 (1H, s), 10,39 (1H, s)

El espectro RMN del Compuesto (C):

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,34 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,66 (1H, m), 2,93 (2H, m), 4,83 (1H, m), 6,26 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz), 7,27-7,51 (8H, m), 7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,66 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 2,1 Hz, J = 9,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9,4 Hz), 10,25 (1H, s), 10,66 (1H, s)

El espectro RMN del Compuesto (D):

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 160°C):  $\delta$  = 1,93 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,50 (1H, m), 3,94 (1H, m), 6,21 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 3,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz), 7,21-7,43 (8H, m), 7,28 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1 Hz), 7,69 (1H, d,

J = 2,1 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,59(1H, s a), 9,89(1H, s a)

Ejemplo de Referencia 8. Preparación de ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

5 Se disuelve 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)acetofenona (1000 g, 3,74 mol) en alcohol isopropílico (5 l) por calentamiento de 50 a 60°C. La solución se enfría por debajo de 5°C, a la misma se le añade gota a gota solución acuosa al 12% (p/p) de hipoclorito sódico (7665 g, 25,8 moles en forma de cloro activo (Cl)) con cuidado de que no esté por encima de 10°C (durante aproximadamente 1,5 horas). La mezcla se agita durante una hora para completar la reacción. A la mezcla de reacción se le añade hidrógeno sulfito sódico (187 g, 1,80 mol) y la mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos. A la mezcla se le añaden agua (4 l) y tolueno (5 l) y la mezcla se agita bien y se deja en reposo para que se separe en dos capas. A la capa acuosa separada de esta manera se le añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (1,4 l) y la mezcla se enfría por debajo de 20°C, y los cristales precipitados se separan por filtración. Los cristales se suspenden en agua (3 l) para lavarlos. El producto se recoge por filtración y se seca a 60°C para dar un producto en bruto (1369 g, 135,9%). Una parte de este producto en bruto (600 g) se recrystaliza en metanol (12,6 l) y se seca a 60°C para dar el producto deseado (341 g, rendimiento del 77,2%, pureza por HPLC 99,8%).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (t a, J = 7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 (1H, t a, J = 7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,68 (1H, d a, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,50 (1H, s), 12,6 (1H, s a) P.f. 231,3-232,6°C, polvo de color blanco

La pureza se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

20 Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-PackODS-A A-312, fase móvil: 3 mmol/l de solución de laurilsulfato sódico/acetoneitrilo/solución de ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

Ejemplo de Referencia 9. Preparación de ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

25 La mezcla isomérica de cloruro de 1-{2-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil}piridinio y cloruro de 1-{2-[4-metil-2-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil}piridinio obtenidos en el Ejemplo de Referencia 6 anterior (207,3 g, 0,544 mol) se suspende en metanol (0,4 l) y a la misma se le añade una solución de hidróxido sódico (52,5 g, 1,31 mol) en agua (0,6 l), y la mezcla se agita a 60-76°C durante aproximadamente 4 horas para completar la reacción. A la mezcla de reacción se le añade ácido clorhídrico concentrado (0,108 l) a la misma temperatura para ajustar pH = 1. La mezcla se agita en refrigeración con hielo durante una hora y los cristales precipitados se separan por filtración. Los cristales resultantes se lavan con agua y se secan a aproximadamente 60°C para dar el producto en bruto (125,5 g, rendimiento del 85,6%). Una parte de este producto en bruto (20 g) se recrystaliza en metanol (340 ml) y se seca a 60°C para dar el producto deseado (12,1 g, rendimiento del 60,5%, pureza por HPLC 99,7%).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (t a, J = 7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 (1H, t a, J = 7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,68 (1H, d a, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,50 (1H, s), 12,6 (1H, s a) P.f. 231,3-232,6°C, polvo de color blanco

La pureza se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

35 Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-PackODS-A A-312, fase móvil: 3 mmol/l solución de laurilsulfato sódico/acetoneitrilo/solución de ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

Ejemplo de Referencia 10. Preparación de ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

40 A una solución de 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (50,0 g, 0,222 mol) en cloruro de metileno (50 ml) que se enfría a 3°C se le añade cloruro de aluminio (88,8 g, 0,666 mol) en atmósfera de nitrógeno durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. La mezcla se enfría a 3°C y a la misma se le añade gota a gota cloruro de oxalilo (25,2 ml, 0,289 mol) a 3-7°C. La mezcla se agita a 2-7°C durante 5 horas. Después de confirmar la desaparición de los materiales de partida, la mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno (100 ml) y a la misma se le añade hielo-agua para interrumpir la reacción. Después de retirar por destilación el cloruro de metileno, la suspensión acuosa resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se enfría a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se separan por filtración y los cristales húmedos se secan a 60°C para dar el producto en bruto (58,33 g). Al producto en bruto (29,17 g) se le añaden 2,5 mol/l de solución de hidróxido sódico acuoso (400 ml) y tolueno (100 ml) y los materiales insolubles se retiran por filtración y después se separan en dos capas. La capa acuosa se lava dos veces con tolueno (100 ml) y se neutraliza con 6 mol/l de ácido clorhídrico (300 ml). Los cristales precipitados se separan por filtración, se secan a 60°C y después se recrystalizan a partir de metanol (540 ml) para dar el producto deseado (19,67 g, rendimiento del 65,8%, pureza por HPLC 99,4%).

50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (t a, J = 7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 (1H, t a, J = 7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,68 (d a, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,50 (1H, s), 12,6 (1H, s a) P.f. 231,3-232,6°C, polvo de color blanco.

La pureza se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-PackODS-A A-312, fase móvil: 3 mmol/l de solución de laurilsulfato sódico/acetonitrilo/solución de ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

5 Ejemplo de Referencia 11. Preparación de ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

10 Una solución de tolueno de una mezcla de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona obtenida en el Ejemplo de Referencia 5 anterior se concentra y al residuo se le añade alcohol isopropílico (volumen dos veces superior). A la mezcla se le añade gota a gota una solución acuosa de hipoclorito sódico (cantidad molar dos veces superior) a 10-20°C. Después de la finalización de la reacción (30 minutos a una hora), la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico y los cristales precipitados se separan por filtración para dar un producto en bruto de ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico con un rendimiento del 86-100%. Este producto en bruto se recristaliza en metanol para dar el producto deseado (rendimiento del 57%, pureza por HPLC 99,3%).

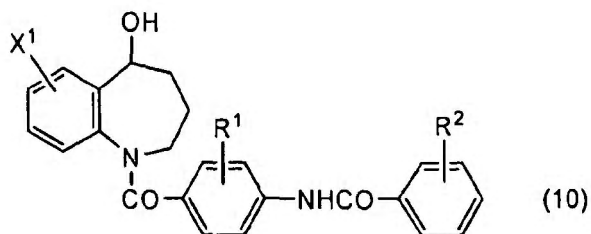
15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (t a, J = 7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 (1H, t a, J = 7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,68 (1H, d a, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,50 (1H, s), 12,6 (1H, s a) P.f. 231,3-232,6°C, polvo de color blanco.

La pureza se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

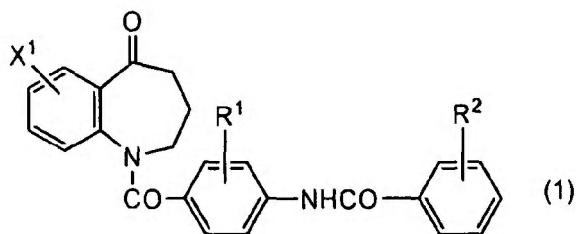
20 Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-PackODS-A A-312, fase móvil: 3 mmol/l de solución de laurilsulfato sódico/acetonitrilo/solución de ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina de la fórmula (10):



- 5 en la que  $X^1$  es un átomo de halógeno,  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto de benzazepina de la fórmula (1):



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^1$  son como se han definido anteriormente o una sal del mismo en presencia de un agente de hidrogenación seleccionado entre hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, borohidruro de cinc y diborano en una cantidad de 0,25 a 1 mol por 1 mol del compuesto (1).

- 10 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de hidrogenación se usa en una cantidad de 0,25 a 0,5 moles por 1 mol del compuesto (1).
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina (10) es 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepina o una sal del mismo.