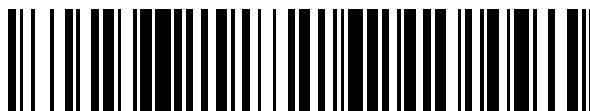


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 293**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10728558 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2448933**

54 Título: **Ácido trans-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico**

30 Prioridad:

30.06.2009 US 221708 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.12.2013

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, XINCHAO;
FRANK, SCOTT, ALAN;
REMICK, DAVID, MICHAEL y
PEDERSEN, STEVEN, WAYNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 293 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).

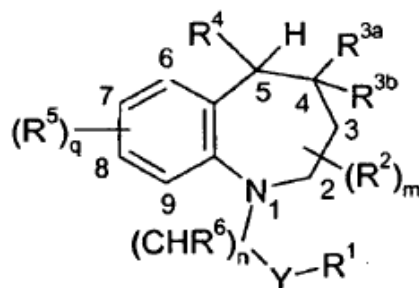
DESCRIPCIÓN

Ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

5 La presente invención se refiere a ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico, sales farmacéuticamente aceptables y formas cristalinas de este compuesto, así como a su preparación y los usos del compuesto.

10 La dislipidemia es un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (EC). Los niveles bajos en plasma del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) con niveles normales o elevados de colesterol de baja densidad (LDL) es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad coronaria asociada. La proteína de transferencia de colesteriléster (o colesterol) (PTCE) es una glucoproteína que facilita el intercambio de los colesterilésteres de HDL por triglicéridos de lipoproteínas ricas en triglicéridos. El resultado neto de la actividad de PTCE es una disminución del colesterol HDL y un aumento del colesterol LDL. Se cree que este efecto en el perfil de las lipoproteínas es proaterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un mayor riesgo de padecer la EC.

15 La solicitud PCT publicada WO 06/002342 divulga ciertos compuestos que tienen la siguiente estructura, en la que R¹-R⁶ se describen en la misma, que son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

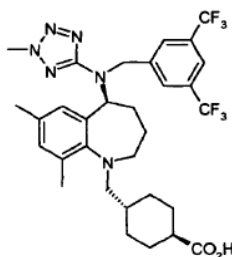


A pesar de la divulgación anterior, sigue habiendo una gran necesidad por compuestos eficaces útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la aterosclerosis y/o la dislipidemia.

20 Existe la necesidad de proporcionar compuestos eficaces para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular a través de la dosificación oral que sean estables en un medio ácido tal como que el del estómago. Además, una vez administrados, los compuestos deben presentar una biodisponibilidad y/o exposición oral suficientemente elevadas para constituir un tratamiento más eficaz.

25 La presente invención se dirige a estas necesidades y proporciona un compuesto adecuado para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo, pero sin limitación, la dislipidemia y la aterosclerosis. La presente invención proporciona un compuesto que presenta propiedades particularmente ventajosas e inesperadas. Las propiedades físicas y farmacológicas del compuesto reivindicado en la presente memoria lo hacen particularmente adecuado para la formulación en comprimidos para la dosificación oral. Las propiedades ventajosas particulares incluyen, entre otras, una mayor estabilidad, solubilidad y/o biodisponibilidad.

30 La presente invención proporciona un compuesto que es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico, (identificado de acuerdo con su nombre en el *Chemical Abstracts Index* (denominado en la presente memoria ABCC) que tiene la estructura de la Fórmula I ilustrada a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto.



I

35 El compuesto, ABCC, puede ser un ácido libre (denominado en la presente memoria ácido libre ABCC) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de un solvato (denominado en la presente memoria solvato de ABCC) y un hidrato (denominado en la presente memoria hidrato de ABCC). Las moléculas de solvato incluyen agua (en forma de hidrato), metanol, etanol, ácido fórmico, ácido acético e isopropanol.

5 La presente invención proporciona un compuesto que es ABCC, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o un solvato del mismo. En una forma, el compuesto ABCC se proporciona como un ácido libre. En otras formas, ABCC se proporciona como hidrato de ABCC o solvato de ABCC (bien como ácido libre o sal) en forma cristalina. En otras formas más, la presente invención proporciona ABCC de hidrato de ABCC o solvato de ABCC a una forma de sólido amorfo.

10 La presente invención proporciona un compuesto que es hidrato de ABCC en forma cristalina caracterizado por un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a partir de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en: a) 7,5; 9,2; 10,7 y $15,5 \pm 0,2$ en 2θ ; b) 7,5; 9,2; 10,7; 13,8; 15,0; 15,5 y $19,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o c) 7,5; 9,2; 10,7; 13,8; 11,3; 15,0; 15,5; 17,7; 19,5 y $25,1 \pm 0,2$ en 2θ .

15 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto que es hidrato de ABCC en forma cristalina caracterizado por un espectro de RMN de estado sólido que comprende picos relativos a un patrón de adamantano ($\delta = 29,5 \text{ ppm}$) en: a) 175,6; 168,0; 61,1; 21,2 y $18,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$; b) 175,6; 168,0; 145,6; 144,8; 61,1; 45,0; 21,2 y $18,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$; o c) 175,6; 168,0; 145,6; 144,8; 139,9; 136,3; 61,1; 53,0; 49,8; 45,0; 21,2 y $18,2 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

20 En otras formas más, ABCC se proporciona como hidrato de ABCC en forma cristalina caracterizado por al menos uno de los siguientes: a) un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a partir de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en 7,5; 9,2; 10,7 y $15,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o b) un espectro de RMN de estado sólido que comprende picos relativos a un patrón de adamantano ($\delta = 29,5 \text{ ppm}$) en 175,6; 168,0; 61,1; 21,2 y $18,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$.

25 La presente invención proporciona un compuesto que es solvato de hemi-etanol de sal de hemi-*tert*-butilamina de ABCC en forma cristalina caracterizado mediante un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en: a) 5,5; 9,0; 14,3; 22,0 y $22,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o b) 5,5; 9,0; 14,3; 17,5; 18,2; 19,4; 20,6; 22,0 y $22,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o c) 5,5; 9,0; 13,2; 13,6; 14,3; 15,2; 17,5; 18,2; 19,4; 19,8; 20,6; 22,0 y $22,5 \pm 0,2$ en 2θ .

La presente invención proporciona un compuesto que es solvato de ácido fórmico de ABCC en forma cristalina caracterizado por un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en: a) 15,4; 16,9; 18,2 y $18,6 \pm 0,2$ en 2θ ; o b) 15,4; 15,7; 16,9; 18,2; 18,6; 19,5; 22,8; 25,7 y $25,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o c) 13,0; 13,9; 15,4; 15,7; 16,9; 16,4; 18,2; 18,6; 19,5; 20,8; 22,8; 25,7 y $25,5 \pm 0,2$ en 2θ .

30 La presente invención proporciona un compuesto que es solvato de ácido acético de ABCC en forma cristalina caracterizado por un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en: a) 12,9; 15,1; 18,4; 19,4 y $20,8 \pm 0,2$ en 2θ ; o b) 12,9; 13,8; 15,1; 16,4; 17,8; 18,4; 19,4; 20,1 y $20,8 \pm 0,2$ en 2θ ; o c) 11,00; 12,9; 13,8; 15,1; 15,6; 16,4; 17,8; 18,4; 19,4; 20,1; 20,8 y $21,7 \pm 0,2$ en 2θ .

35 La presente invención proporciona un compuesto que es solvato de isopropanol de sal de *tert*-butilamina de ABCC en forma cristalina caracterizado por un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en: a) 5,6; 11,3; 12,6 y $17,9 \pm 0,2$ en 2θ ; o b) 5,6; 8,0; 11,3; 12,6; 17,9; 20,4 y $24,1 \pm 0,2$ en 2θ .

40 En otra forma, la presente invención proporciona un ABCC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de un solvato donde el solvato se selecciona de entre: agua (también denominado hidrato), metanol, etanol, isopropanol, ácido fórmico o ácido acético. La proporción molar del ABCC con respecto al solvato puede ser de 1:0,3 a 1:1, más preferentemente de 1:0,5 a 1:1 $\pm 0,2$ (ABCC o sal:solvato). Los solvatos preferidos incluyen agua, isopropanol y etanol.

45 En otra forma, la presente invención proporciona ABCC en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los cationes preferidos para la sal farmacéuticamente aceptable se pueden seleccionar de entre: sodio, potasio, magnesio, calcio, cinc o una *tert*-butilamina (*tert*-butilamonio). Los cationes más preferidos son sodio, calcio y *tert*-butilamina.

50 La presente invención proporciona ABCC sustancialmente puro en forma de ácido libre ABCC o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, hidrato de ABCC, solvato de ABCC (o hidrato de ABCC) y solvato de la sal de ABCC en forma cristalina (de forma individual la "forma de ABCC a la que se hace referencia"). Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente pura" se refiere a una composición que comprende más del 80 % p/p de la forma de ABCC a la que se hace referencia, preferentemente más del 95 % p/p de la forma de ABCC a la que se hace referencia, e incluso más preferentemente, más del 98 % p/p de la forma de ABCC a la que se hace referencia. En un aspecto particularmente preferido, la presente invención proporciona hidrato de ABCC sustancialmente puro en forma cristalina.

55 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ABCC, o una sal

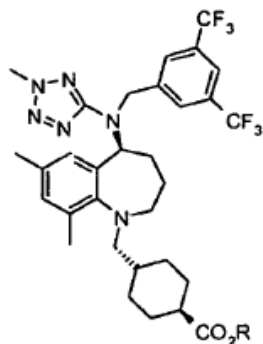
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de entre vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En las formas seleccionadas, la composición farmacéutica comprende ABCC sustancialmente puro en forma de ácido libre ABCC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato de ABCC, solvato de sal de ABCC o hidrato de ABCC en forma cristalina. En un aspecto particularmente preferido, la composición farmacéutica comprende hidrato de ABCC sustancialmente puro en forma cristalina.

La presente invención proporciona el uso de ABCC (como ácido libre ABCC o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato de sal de ABCC, hidrato de ABCC o solvato de ABCC en forma cristalina, o hidrato de ABCC en forma cristalina) de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo pero sin limitación, dislipidemia y aterosclerosis.

10 La presente invención proporciona ABCC (como ácido libre ABCC; solvato de sal de ABCC, hidrato de ABCC o solvato de ABCC en forma cristalina de acuerdo con la presente invención) como un medicamento. La presente invención también proporciona ABCC (como ácido libre ABCC; o solvato de sal de ABCC, hidrato de ABCC, solvato de ABCC en forma cristalina, en forma cristalina de acuerdo con la presente invención) para su uso en terapia.

15 La presente invención proporciona ABCC (como ácido libre ABCC; o hidrato de ABCC, solvato de sal de ABCC o solvato de ABCC en forma cristalina de acuerdo con la presente invención) para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo, pero sin limitación, dislipidemia y aterosclerosis.

La presente invención también proporciona un compuesto que tiene una estructura ilustrada a continuación:

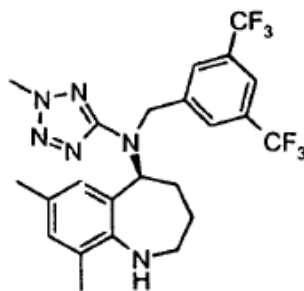


II;

20 en la que R se selecciona de entre un alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y alquilfenilo C₄₋₅, proporcionando un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los grupos R preferidos incluyen alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, alquilfenilo C₁₋₅. Los grupos R particularmente preferidos incluyen metilo, etilo, fenilo y bencilo.

25 La expresión "alquilo C₁₋₄" o "alquilo C₁₋₅" a la que se hace referencia en la presente memoria incluye una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 5 átomos de carbono, respectivamente. El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más halógenos unidos a uno o más átomos de carbono. Como se ha indicado anteriormente, el grupo alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. Se prefiere particularmente el flúor.

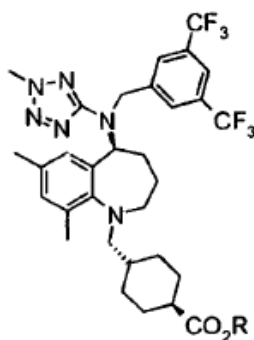
En otra forma más, la presente invención proporciona un compuesto que es



III

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de ABCC. El procedimiento incluye la desesterificación de un compuesto de la siguiente fórmula II:

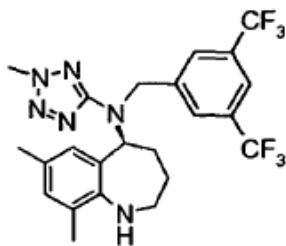


II

5 en la que R se selecciona de entre un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y alquilfenilo C₁₋₅, proporcionando un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionando ABCC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los grupos R preferidos incluyen alquilo C₁₋₄, fenilo y alquilfenilo C₁₋₅. Los grupos R particularmente preferidos incluyen metilo, etilo, fenilo y bencilo.

10 El procedimiento también puede incluir la desprotección de un sustituyente de ácido carboxílico protegido en el grupo ciclohexilo. Los ejemplos de diversas funcionalidades protectoras de ácidos, procedimientos de preparación de los ácidos protegidos y procedimientos para desproteger los ácidos se pueden encontrar en "Protecting Groups in Organic Synthesis", III ed. Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Eds., John Wiley y Sons, Nueva York, 1999. Los expertos en la materia reconocerán que, además del ácido carboxílico y el ácido carboxílico protegido, se pueden usar otros grupos funcionales que se pueden convertir fácilmente en un ácido carboxílico en lugar del ácido carboxílico o del ácido protegido. Dichos grupos funcionales, preparaciones y transformaciones de estos grupos en ácidos carboxílicos se pueden encontrar en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" por Larock, R. C., Wiley VCH, 1999 y en "March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure" Smith, M. B. y March, J., Wiley-Interscience, VI Ed. 2007.

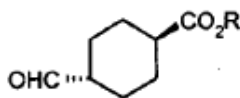
En otra forma más, la presente invención proporciona un procedimiento como se ha descrito anteriormente que incluye además la condensación de un compuesto de la siguiente fórmula III:



III

20

con



25 donde R es como se ha descrito anteriormente, proporcionando el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se ha indicado anteriormente, el ácido carboxílico, éster o ácido protegido ilustrado como CO₂R en la estructura inmediatamente anterior se puede reemplazar por un grupo funcional que se puede transformar en el ácido carboxílico o ácido protegido.

Preferentemente, un compuesto inhibidor de PTCE eficaz debería ser estable tanto química como térmicamente, presentar suficiente solubilidad para facilitar la administración y formulación, y mantener suficiente actividad.

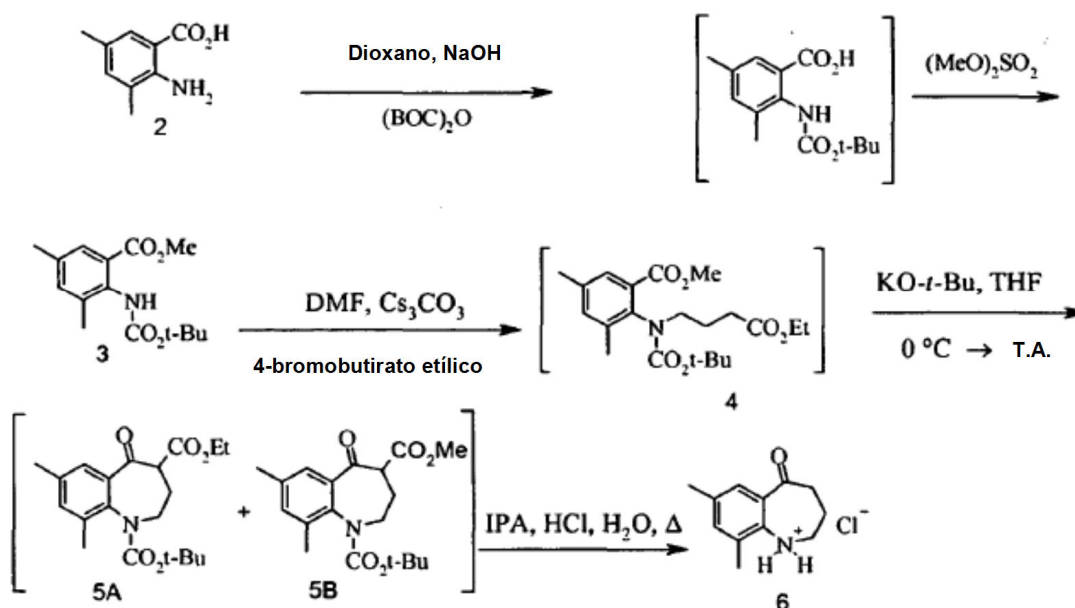
Además, los compuestos deberían presentar una biodisponibilidad suficientemente elevada para proporcionar cantidades del compuesto *in vivo* para un tratamiento eficaz. Estas propiedades presentadas por el ABCC no han sido enseñadas ni predichas por la técnica anterior.

5 El hidrato de ABCC se puede almacenar a temperatura ambiente con una degradación baja o muy baja. El compuesto, el hidrato de ABCC en forma cristalina, tiene un inicio de la desolvatación y/o fusión medido mediante calorimetría de barrido diferencial hemi-etanol a aproximadamente 50 °C, lo que le hace apto para procedimientos industriales convencionales tales como la molienda. Por otra parte, el ABCC, el solvato de isopropanol de la sal de *terc*-butilamina de ABCC, el solvato de hemi-etanol de la sal de hemi-*terc*-butilamina de ABCC y el hidrato de ABCC
10 en forma cristalina no son higroscópicos cuando se almacenan a temperatura ambiente. Además, las sales farmacéuticamente aceptables tales como las sales de calcio y cinc, son esencialmente no higroscópicas cuando se almacenan a temperatura ambiente.

ABCC como ácido libre, sal, solvato o hidrato en forma cristalina se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos ilustrados en general en los siguientes esquemas 1, 2, 3 y 4 descritos más específicamente en las siguientes preparaciones y ejemplos.

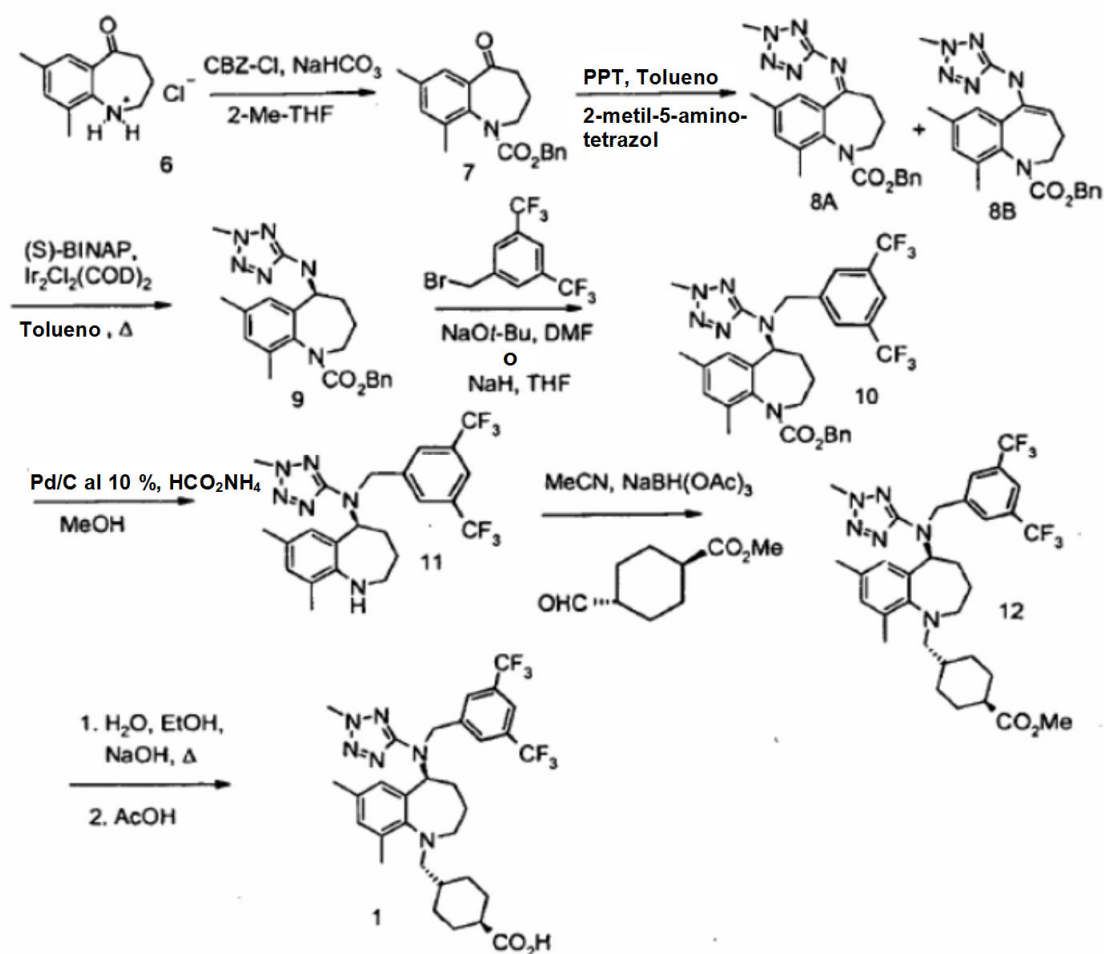
15 En la presente memoria, se usan las siguientes abreviaturas: ACN se refiere a acetonitrilo; AcOH se refiere a ácido acético; (*S*)-BINAP se refiere a *S*-(-)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo; CBZ-Cl se refiere a cloroformiato de bencilo; comp. se refiere a compuesto; Bn se refiere a bencilo; DMF se refiere a dimetilformamida; Δ se refiere a la aplicación de calor; agua DI se refiere a agua desionizada; eq se refiere a equivalentes; erbumina se refiere a *terc*-butilamina (o sal de *terc*-butilamonio), 2,2-dimetiletilamina o 2-metil-2-propanamina; IPA se refiere a alcohol isopropílico; M se refiere a moles/litro; mol se refiere a moles; MTBE se refiere a *terc*-butiléter metílico; N se refiere a una solución normal; PPTS se refiere a *p*-toluenosulfonato de piridinio; TFA se refiere a ácido trifluoroacético; THF se refiere a tetrahidrofurano; T.A. se refiere a temperatura ambiente. A menos que se indique lo contrario, los
20 compuestos ilustrados en la presente memoria se nombran y numeran usando CHEMDRAW ULTRA AUTONOM, versión 7.0.1 o Symyx® Draw, versión 3.2.

Esquema 1



25

Esquema 2



Preparaciones

5 Todas las reacciones no acuosas se realizaron en una atmósfera seca de nitrógeno a menos que se especifique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los reactivos de grado comercial y los disolventes anhidros se usaron como se recibieron de los proveedores, y no se intentó purificar ni secar más estos componentes. La eliminación de disolventes a presión reducida se llevó a cabo con un evaporador rotatorio de Buchi a aproximadamente 3,73 kPa de presión usando una bomba de vacío KNF revestida de teflón. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 de Kieselgel. Los espectros de RMN protónicos se obtuvieron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 300 MHz Bruker AC y se presentan en valores δ en ppm, usando tetrametilsilano como patrón interno. Los análisis espectroscópicos de masas API se realizaron en una trampa de iones LCQ Duo Finnegan o un espectrómetro de masas API 150EX PESCiex, usando ionización por electronebulización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Los análisis de HPLC se llevaron a cabo usando una columna C18, 5 μ m, WAT046980, 3,9 x 150 mm, de Waters Symmetry. El sistema de elución consistió en un gradiente de elución 95:5 (TFA al 0,1 % en H₂O)/(TFA al 0,1 % en CH₃CN) a 0:100 (TFA al 0,1 % en H₂O)/(TFA al 0,1 % en CH₃CN) durante 10 min, seguido de la elución isocrática de TFA al 0,1 % en CH₃CN durante 15 min. El caudal fue de 1 ml/min. La detección UV se realizó a 254 nm o 220 nm. Las propiedades físicas seleccionadas que se enumeran anteriormente de las preparaciones y los ejemplos se compararon con muestras conocidas para la identificación y la evaluación de la pureza.

Preparación 1

20 2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (3)

Se carga un matraz de 22 l, dotado de agitación hemi-etanol, condensador, manto calefactor, un embudo de adición de 5 l y purga de N₂ con ácido 2-amino-3,5-dimetilbenzoico (2) (705 g, 4,27 mol, 1,0 eq, preparado esencialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en *Chemische Berichte* 1992, 125 (4), 849-855) e hidróxido de sodio (8,08 kg, 8,46 mol). Se calienta la solución oscura resultante hasta 45 °C con agitación. Se carga el embudo de adición con di-*t*-butildicarbonato (1,92 kg, 9,08 mol) disuelto en 1,4-dioxano (2,75 l, 22,7 mol). Se añade la solución

- de di-*t*-butildicarbonato al matraz y se agita durante una noche mientras se mantiene la temperatura de reacción a aproximadamente 45 °C. Se carga el embudo de adición con más di-*t*-butildicarbonato (0,961 kg, 4,27 mol), disuelto en 1,4 dioxano (500 ml), y se añade lentamente el contenido en el matraz mientras se agita y se mantiene la temperatura de reacción a aproximadamente 45 °C. Una vez completada la reacción, se añade dimetilsulfato gota a gota (607,1 ml, 6,40 mol), se agita durante la noche mientras se deja que la temperatura de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente. Se filtra la suspensión resultante, se recoge el sólido y se lava con agua (2 x 2 l). Se seca en un vacío (50 °C), produciendo el compuesto del título en forma de un material bruto (748 g).

Preparación 2

2-(*terc*-Butoxicarbonil(4-etoxi-4-oxobutil)amino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (4)

- Se carga un matraz de 22 l, dotado de agitación hemi-etanol, manto calefactor, condensador y una purga de N₂, con DMF (10 l), etil-4-bromobutirato (1,07 kg, 787,8 ml, 5,32 mol), carbonato de cesio (2,92 kg, 22,5 mol), 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (1.000,0 g, 3,54 mol). Se calienta la mezcla resultante hasta aproximadamente 55 °C y se agita durante aproximadamente 48 horas. Se enfría, se separa el sólido por filtración y se lava el sólido con MTBE (2 x 4 l). Se combinan el filtrado y los lavados de MTBE en un matraz de 50 l y se enfría hasta menos de aproximadamente 5 °C. Se añade agua (6 l) para inactivar la reacción. Se separan las capas. Se lava la capa acuosa con MTBE (3 l), se combinan las capas orgánicas y se lava la solución orgánica resultante con salmuera (2 x 3 l). Se seca la solución orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se lavan los sólidos recogidos con MTBE, proporcionando 1,582 kg del compuesto del título.

Preparación 3

- 7,9-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butil-4-etilo (5A) y 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butil-4-metilo (5B)

- Se carga un matraz de 22 l, dotado de un agitador hemi-etanol, un termopar, un embudo de adición de 5 l, purga de nitrógeno y un baño refrigerante, con 2-(*terc*-butoxicarbonil(4-etoxi-4-oxobutil)amino)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (700 g, 1,78 mol) disuelto en THF (3,5 l) y se enfría hasta menos de aproximadamente 5 °C. Se carga el embudo de adición con *terc*-butóxido potásico 1 M en THF (KO*t*-Bu, 3,56 mol, 1 M) y se añade gota a gota a la solución enfriada de THF, mientras se mantiene la temperatura de reacción a una temperatura de aproximadamente 5 °C. Después de la adición, si se completa, se deja calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se enfría la mezcla hasta menos de 10 °C y se añade lentamente HCl 2,5 M, proporcionando una mezcla con un pH de menos de aproximadamente 3. Se añade MTBE (4 l) y se agita, y a continuación se separa la capa orgánica de la capa acuosa. Se extrae la capa acuosa con MTBE (2 l). Se combinan las capas orgánicas y se lavan secuencialmente con y salmuera (2 x 3 l). Se seca la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se enjuaga el sólido recogido con MTBE. Se combinan las soluciones de filtrado, y se elimina el disolvente al vacío, produciendo una mezcla de los compuestos del título en forma de un aceite naranja (670 g).

Preparación 4

- Clorhidrato de 7,9-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5(2*H*)-ona (6)

- Se carga un matraz de 5 l dotado de un agitador hemi-etanol, manto calefactor, termopar, purga de nitrógeno y una línea de transferencia de teflón, con la mezcla de 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butil-4-etilo y 4-metil-7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-7*H*-benzo[*b*]azepin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butilo (1,286 g, 3,56 mol) disuelto en IPA (2 l), y se calienta la mezcla resultante hasta 50 °C. En un matraz aparte de 12 l, dotado de un agitador hemi-etanol, manto calefactor, termopar y purga de nitrógeno hasta un lavador, se añaden NaOH 5 N (1 l) y H₂O (3 l). Tras ello, se añade HCl (conc., 1,87 l, 21,8 mol) al matraz de 12 l y se calienta hasta 50 °C. Se transfiere el contenido del matraz de 5 l al matraz de 12 l a través de la línea de transferencia mientras se lava abundantemente con N₂ para se eliminar los gases de salida de la reacción. Tras la adición, se calienta la mezcla resultante hasta 80 °C y se sigue lavando abundantemente con N₂. Una vez completada la reacción, se deja enfriar la mezcla de reacción hasta menos de aproximadamente 20 °C. Se añade MTBE (4 l) y se ajusta el pH a neutro con NaOH acuoso. Se transfiere la mezcla de reacción resultante a un matraz de 22 l y se separan las capas. Se lava la capa acuosa con MTBE (2 x 2 l). Se combinan los lavados orgánicos y se lavan con salmuera (2 l), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se enjuagan con MTBE. Se concentra el filtrado hasta obtenerse un aceite oscuro. Se disuelve en IPA (8 volúmenes) y se transfiere a un matraz de 12 l dotado de un agitador hemi-etanol, termopar, embudo de adición de 1 l y purga de N₂. Se carga el embudo de adición con HCl (conc. 765 ml) y se añade gota a gota durante aproximadamente 1 hora a la solución de IPA. Se agita la suspensión resultante durante aproximadamente 1-2 horas, se filtra, se enjuagan los sólidos con IPA frío (3 x 500 ml), y se seca el sólido durante una noche a aproximadamente 50 °C, produciendo 561 g del compuesto del título.

Preparación 5

- 7,9-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de bencilo (7)

Se carga un matraz de 22 l dotado de un agitador hemi-etanol, termopar, embudo de adición de 3 l, deflector, baño

refrigerante y purga de N₂ con clorhidrato de 7,9-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5(2*H*)-ona (1.000 g, 4,43 mol). Se añade 2-metiltetrahidrofurano (6,44 kg, 7,5 l, 74,5 mol) y se agita la suspensión de color blanquecino. Se enfría hasta 5-15 °C. Se añaden agua (2,5 l, 138,8 mol) y Na₂CO₃ (1,12 kg, 3 mol) al embudo de adición, y luego se añaden lentamente a la mezcla de reacción en un goteo rápido durante aproximadamente 25 min. Se carga un embudo de adición de 2 l con clorformiato de bencilo (91,59 kg, 8,86 mol), se añade gota a gota a la reacción, mientras se mantiene la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 15 °C. Se transfiere la mezcla resultante a un matraz dotado de un condensador, y se calienta hasta 25-25 °C y se agita durante aproximadamente 50 h. Se enfría hasta aproximadamente 15 °C, se añade HCl (5 M, hasta que el pH es de aproximadamente 5). Se separan las capas. Se extrae la capa acuosa con metiltetrahidrofurano (4 l), se combinan las capas orgánicas y se lavan con agua (4 l). Se concentra la capa orgánica a aproximadamente de 40 °C. Se añade IPA (4 l) y luego se concentra hasta 2 l. Se transfiere a un matraz de 12 l dotado de un agitador hemi-etanol, termopar, manto calefactor, condensador, embudo de adición de 2 l y purga de N₂. Se calienta el contenido del matraz hasta aproximadamente 70-80 °C y se añade heptano (5 l). Se enfría lentamente hasta la T.A. durante una noche; si es necesario, se siembra la mezcla para inducir la cristalización del compuesto del título. Se deja enfriar y se recoge el sólido, y se enjuaga el sólido con heptano frío y se seca al vacío a 50 °C, proporcionando 1,316 g del compuesto del título.

Preparación 6

Mezcla de 7,9-dimetil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilimino)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de (*Z*)-bencilo (8A) y 7,9-dimetil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilamino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato (*E*)-bencilo (8B)

Se carga un matraz de 12 l dotado de un agitador hemi-etanol, manto calefactor, termopar, condensador, trampa Dean Stark y purga de N₂, con 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de bencilo (920 g, 2,84 mol) y tolueno (400 ml). Se añade tolueno (500 ml) a la trampa Dean Stark y se comienza la agitación. Se añade 2-metil-5-aminotetrazol (563,8 g, 5,69 mol) y PPTS (364,8 g, 0,5 mol), y se calienta la mezcla resultante a reflujo. Se añaden 5 l de agua fría y se vierte en una solución de NaHCO₄ (850 g) mientras se controla el pH para evitar que la mezcla se vuelva ácida. Se separan las capas y se lava la capa acuosa con tolueno (4 l). Se combinan las capas orgánicas y se lavan con agua (2 x 4 l), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se enjuaga el sólido con tolueno. Se concentra el filtrado al vacío a aproximadamente 55 °C, produciendo 1,186 kg de una mezcla de los compuestos del título anteriores.

Preparación 7

7,9-Dimetil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo (9)

Se carga un autoclave con una mezcla de 7,9-dimetil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilimino)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de (*Z*)-bencilo y 7,9-dimetil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilamino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de (*E*)-bencilo (4,04 g, 10 mmol), S-(-)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo ((*S*)-BINAP, 60 mg, 96,3 μmol), KI (415 mg, 24 mmol, si se desea, el KI se puede eliminar) y di-cloro-bis((1,2,5,6-*eta*)-1,5-ciclooctadien)diridio (Ir₂Cl₂(COD)₂ (927 mg 40,2 μmol). Se purga el autoclave con nitrógeno. Mientras se mantiene un ambiente libre de oxígeno, se añade tolueno desgasificado (50 ml, 472,8 mmol) y se cierra herméticamente el autoclave. Se calienta hasta 100 °C por debajo de 3.447,38 kPa de H₂ durante 66 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta la T.A. y se ventila. Se filtran los sólidos y se recoge la mezcla orgánica. Se lava la mezcla orgánica con agua (2 x 25 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. Se recoge el filtrado y se elimina el disolvente al vacío, proporcionando el compuesto del título (3,99 g, e.e. del 88,7 % según HPLC).

Preparación 8

5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo (10)

Se carga un vial con 7,9-dimetil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo (100 mg 246 μmol), NaH (23 mg, 60 % en aceite mineral, 575,1 μmol) y THF (9,2 ml, 24,6 mmol). (Alternativamente, se puede usar *tert*-butóxido de potasio en DMF en lugar de NaH y THF). Se agita la mezcla de reacción a T.A. durante 10 min. Se añade 3,5-bis(trifluorometil)bencilbromuro (173,8 mg 566,2 μmol) gota a gota durante 30 min. Después de aproximadamente 19 h, se añade NaH (10 mg, aceite mineral al 60 %) y se agita durante 1 h más. Se divide la mezcla de reacción entre EtOAc (50 ml) y salmuera (2 x 25 ml). Se recogen las capas orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄. Se filtran y luego se concentra el filtrado, produciendo un aceite. Se reparte el aceite entre ACN (50 ml) y heptano (2 x 25 ml). Se recoge la capa de CAN, y se seca, produciendo un aceite (189 mg) del compuesto del título.

Preparación 9

(*S*)-*N*-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-7,9-dimetil-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-amina (11)

Se carga un matraz de 1 l con sal de formiato de amonio (39,0 g, 618,0 mmol) y Pd/C al 10 % (3,91 g) y 5-((3,5-

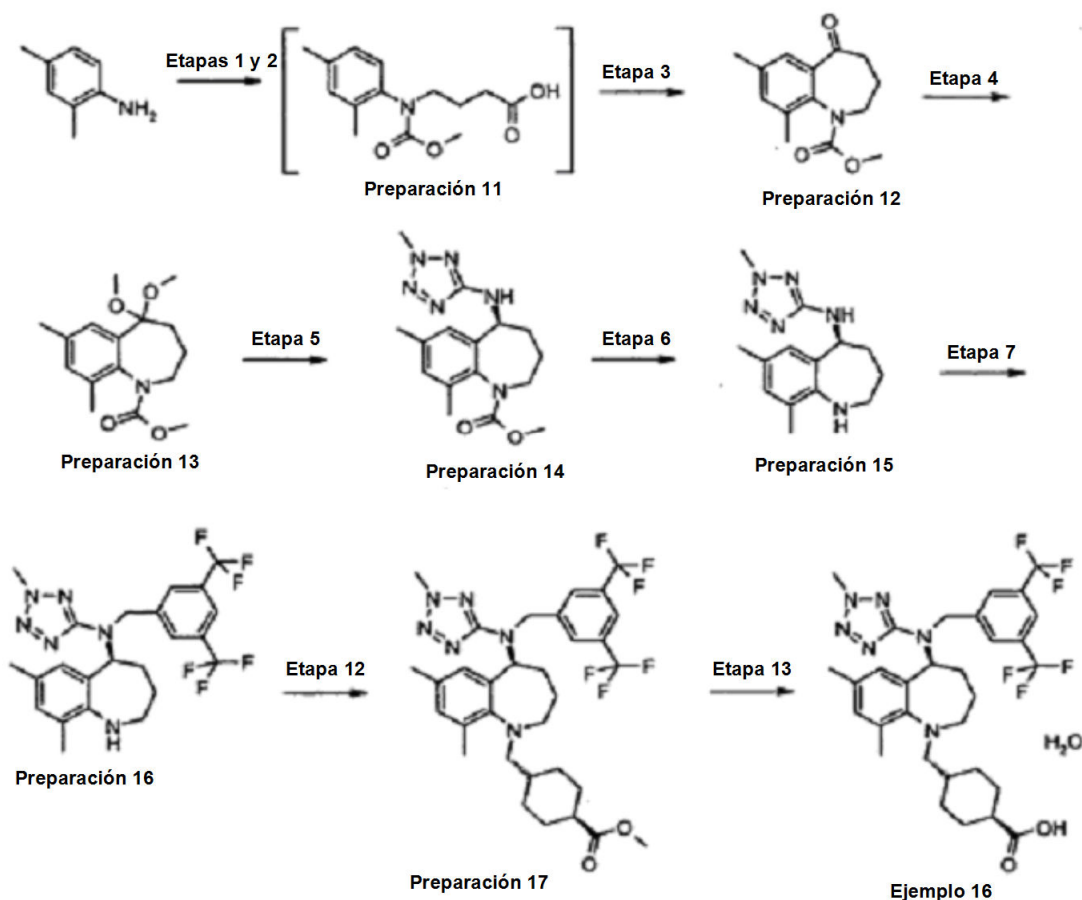
bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo (39,1 g, 61,8 mmol) disuelto en MeOH (391 ml, 966 mol). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente y se controla mediante HPLC. Una vez completada la reacción, se filtra para recoger el sólido. Se lava el sólido con MeOH (100 ml). Se combinan las soluciones de filtrado y los lavados orgánicos, y después se secan sobre Na₂SO₄. Se filtra y se concentra a sequedad. Se disuelve en MeOH (92 ml) y se siembra con cristales de siembra del compuesto del título. Se enfría y se almacena toda la noche, produciendo 14,03 g, 45,5 % del compuesto del título, e.e. de 99,92 % según HPLC.

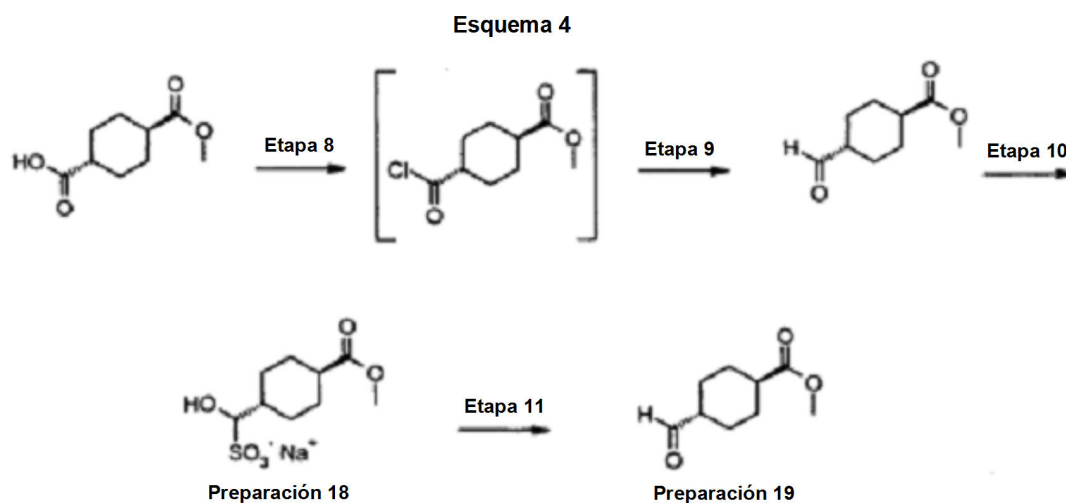
Preparación 10

4-(((*S*)-5-((3,5-bis(Trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)metil)ciclohexanocarboxilato de (*trans*)-metilo (12)

Se carga un matraz dotado de un agitador hemi-etanol, sonda de temperatura, entrada de nitrógeno con (*S*)-*N*-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-7,9-dimetil-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5-amina (5 g, 10,03 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (3,19 g, 15,05 mmol) y acetonitrilo (40 ml). Se sumerge el matraz en un baño de hielo para enfriar la suspensión hasta por debajo de aproximadamente 5 °C. A continuación, se añade 4-formilciclohexanocarboxilato de (*trans*)-metilo (2,99 g, 17,57 mmol, preparado esencialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en Houpiis, I. N. *et al*, *Tetrahedron Let.* 1993, 34(16), 2593-2596 y JP49048639) disuelto en THF (10 ml) mediante una jeringa mientras se mantiene la mezcla de reacción a o por debajo de aproximadamente 5 °C. Se deja calentar la reacción hasta T.A. y se agita durante una noche. Se añade NH₄Cl (25 ml, solución acuosa saturada al 50 %) y se separa la capa acuosa de la capa orgánica. El pH de la capa orgánica debería ser de aproximadamente 5,5. Se calienta la capa orgánica hasta aproximadamente 45 °C y se añade agua (16 ml). Se añade un cristal de siembra del compuesto del título y se enfría hasta aproximadamente 35 °C. Se recoge el sólido resultante por filtración y se enjuaga con ACN. Se seca, proporcionando 5,80 g del compuesto del título.

Esquema 3: Procedimiento alternativo para preparar ABCC





Preparación 12

7,9-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-carboxilato de metilo

Etapa 1: se vacía hasta menos de -0,08 MPa un reactor revestido de vidrio de 3.000 l y luego se rellena con N₂ hasta la presión normal y se repite tres veces. En atmósfera de N₂, se carga el reactor con 2,4-dimetilanilina (300,0 kg) y trietilamina (873,0 kg) mientras se agita. Se calienta la mezcla hasta 70-75 °C y luego se añade acetato de 4-bromobutirato (604,0 kg) a una velocidad de 20-25 kg/hora a través de un recipiente adicional de 500 l, mientras se mantiene la temperatura a 70-75 °C. Se agita la mezcla a 70-75 °C durante 2 horas y luego se comprueba que la reacción se ha completado mediante CG. La reacción se considera completa cuando el contenido de 2,4-dimetilanilina de dos muestras continuas es inferior al 3 % y el contenido de la impureza (acetato de 4-((2,4-dimetilfenil)(3-(propioniloxi)propil)amin)butanoato de etilo) es inferior al 10 %. Cincuenta y seis horas más tarde, el contenido de la impureza es inferior al 10 %, pero el contenido de 2,4-dimetilanilina sigue siendo hemi-etanol al 3 %, de manera que se añade más 4-bromobutirato de etilo (6,0 kg) a la mezcla, y 17,5 horas más tarde, el contenido de 2,4-dimetilanilina todavía es hemi-etanol al 3 %, pero se detiene la reacción.

Se enfría la reacción hasta 15-25 °C y se transfiere a dos reactores de 5.000 l revestidos de vidrio. Para cada reactor, se añaden agua (1.200,0 kg) y tolueno (1.044,0 kg). Se agita la mezcla durante una hora y se mantiene durante una hora antes de la separación. Se combinan las fases orgánicas de los dos reactores y se lavan con agua (1.200,0 kg x 2) dos veces. Se toma una muestra de la fase orgánica para garantizar que la trietilamina es inferior al 23 %.

Se concentra la fase orgánica a 50-60 °C bajo presión reducida (\leq -0,08 MPa) hasta que no aparece fracción, y el % en peso de la trietilamina es inferior al 0,1 % y el KF es inferior al 1 %. Se enfría la mezcla hasta 20-30 °C y se usa el producto (4 [(2,4-dimetilfenil)amino]butanoato de etilo) directamente en la Etapa 2.

Cromatografía de gases (CG): columna: HP-5, 30 m de longitud x 0,32 mm de DI x 0,25 μ m de película o columna equivalente; gas portador: gas de helio; caudal: 1,90 ml/min; tiempo de ejecución: 22,5 min; programa: temp inicial: 50 °C (encendido) y tiempo inicial: 2,00 min; Rampas: 1; velocidad: 20; temperatura final: 260; tiempo final: 10,00; Rampa N° 2: 0,0 (apagado); temperatura de entrada: 250 °C; temperatura de detección: 300 °C.

Tiempos de retención: 1) (13,56 min) 4[(2,4 dimetilfenil)amino]butanoato de etilo; 2) (17,40) 4-((2,4-dimetilfenil)(3-(propioniloxi)propil)amino)butanoato de etilo; 3) (8,38 min) 2,4-dimetilanilina.

Etapa 2: se carga un reactor de 2.000 l revestido de vidrio con tolueno (742,0 kg) y 4[(2,4-dimetilfenil)amino]butanoato de etilo (171,0 kg). Se agita la mezcla y se añade carbonato de sodio (77,0 kg) en porciones. Se mantiene la temperatura a 20-25 °C y se añade cloroformiato de metilo (96,2 kg) a una velocidad de 18 kg/hora. Se agita la mezcla a 20-25 °C y se controla tras una hora por CG. La reacción se considera completa cuando el contenido de 4[(2,4-dimetilfenil)amino]butanoato de etilo es inferior al 1 %. Se transfiere la mezcla a un reactor de 5.000 l revestido de vidrio y se enjuagan los 2.000 l con tolueno (75 kg). Se añade una solución de NaOH (87,2 kg), metanol (934,0 kg) y agua (1.482,0 kg) a una velocidad de 360-400 kg/hora, manteniendo la temperatura a 20-25 °C. A continuación, se calienta la mezcla hasta 55-65 °C y se agita a 55-60 °C. Después de una hora, se analiza una muestra mediante HPLC para determinar el nivel de 4[(2,4-dimetilfenil)amino]butanoato de etilo. Se enfría la mezcla

a 20-30 °C, se mantiene durante una hora y, a continuación, se separa. Se concentra la fase acuosa a 40-50 °C bajo presión reducida (inferior o igual a 0,09 MPa) hasta que se destilan 929 kg de metanol.

5 Se enfría la mezcla hasta 15-25 °C, se añade agua (256,5 kg), se agita durante 0,5 h y se extrae con diclorometano (342,0 kg x 2). Se reduce la temperatura hasta 0-5 °C y se mantiene, y se añade HCl conc. (269,0 kg) a la velocidad de 40-50 kg/hora para ajustar el pH hasta 1-2. Se calienta la mezcla hasta 15-25 °C y se agita durante 1 hora mientras se mantiene esta temperatura. Se separa y se extrae la fase acuosa con diclorometano (684,0 kg x 2), y se combinan las fases orgánicas. Se lava la fase orgánica dos veces con HCl al 0,5 % (342,0 kg x 2) y luego dos veces con HCl conc. (3,4 x 2 kg). Se concentra la fase orgánica bajo presión reducida (inferior o igual a -0,08 MPa; 40-50 °C) hasta que no aparece ninguna fracción. Se añade diclorometano (250,0 kg) al residuo (ácido 4-[(2,4-dimetilfenil)-metoxicarbonil-amino]butanoico) (Preparación 11) y se usa directamente en la siguiente etapa. 190,0 kg (solución: 407,4 kg); rendimiento: 98,5 %; pureza: 97,8 %.

HPLC: columna: Waters XTerra EM C18; 4,6 x 150 mm, 3,5 µm; detección de 230 nm; caudal de 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; fase móvil isocrática: A: ACN; B: H₂O + H₃PO₄ al 0,1 % (v/v). Tiempo de retención: (13,86 min), ácido 4-[(2,4-dimetil-fenil)-metoxicarbonil-amino]butanoico.

15 Etapa 3: se vacía un reactor revestido de vidrio de 3.000 l hasta menos de -0,08 MPa, se llena con gas de nitrógeno hasta la presión normal, y se repite esto 3 veces. Se carga con diclorometano (1.900,0 kg), ácido 4-[(2,4-dimetilfenil)-metoxicarbonil-amino]butanoico (190,0 kg) y DMF (11,4 kg), y se agita. Se enfría la mezcla hasta -5-0 °C, y se mantiene esta temperatura, se añade cloruro de tionilo (85,3 kg) a la velocidad de 18 kg/h. Se agita la mezcla a -5-0 °C. Una más tarde, se controla la reacción por HPLC para determinar si el contenido de ácido 4-[(2,4-dimetilfenil)-metoxicarbonil-amino]butanoico es inferior al 1 %. Para el muestreo, se añade la muestra a metanol y se evalúa por HPLC. Se concentra la mezcla a 40-45 °C bajo presión normal hasta que no se observa más fracción, y después se enfría hasta 15-25 °C. A continuación, se concentra a 40-45 °C bajo presión reducida (de menos o igual a -0,08 MPa) hasta que ya no se observa más fracción. Se diluye con diclorometano (1031,0 kg). Se añade gota a gota una solución de diclorometano (1030,0 kg) y hexahidrato de cloruro de aluminio anhidro (287,2 kg) a 30-35 °C. Se agita la mezcla a 35-45 °C durante 2 horas más y luego se controla mediante HPLC hasta que el contenido de 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepina-1-carboxilato de metilo es hemi-etanol al 80 %. (Se toma la mezcla, se añade a metanol y se envía para su detección por HPLC). Se inactiva la mezcla con una mezcla de agua (1140,0 kg) y hielo (570,0 kg), y se mantiene la temperatura a 0-10 °C y se agita durante 1 hora. Se calienta la mezcla hasta 15-25 °C, se agita durante 0,5 h, se mantiene durante 0,5 horas y se separa. Se lava la fase orgánica con agua (814,0 kg x 2). Se añade gel de sílice (380,0 kg) a la fase orgánica y se agita la mezcla durante 1 hora. Se filtra la mezcla, se enjuaga la torta con diclorometano (339,0 kg) y se combina el filtrado. Se concentra el filtrado a 40-45 °C bajo presión reducida (inferior o igual a -0,08 MPa) hasta que quedan 150-200 l de mezcla.

35 Se añade heptano (190,0 kg), se enfría la mezcla hasta 15-20 °C con el agua de reciclaje, y después se enfría hasta 0-5 °C con salmuera. Se agita la mezcla a esta temperatura para que cristalice. Se filtra la mezcla, se seca la torta de filtro a 35-40 °C en una sala de secado, obteniéndose 80,9 kg de sólido de color blanquecino. HPLC: 97,9 %. Se almacena en un lugar seco y cerrado bajo la protección de nitrógeno.

Procedimiento de HPLC: el mismo que para la etapa 2 anterior. Tiempo de retención (14,71 min), 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-carboxilato de metilo.

Preparación 13

40 5,5-Dimetoxi-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-carboxilato de metilo

45 Etapa 4: a una solución de 7,9-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-carboxilato de metilo (1.000 g, 1,00 eq.; 4,04 mol) en metanol (2,50 l) y trimetoximetano (9,10 mol; 995,42 ml; 965,55 g) dotado de un agitador hemi-etanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade Amberlyst™ 15 (100 g). Se calienta la mezcla de reacción hasta 50 °C y se mantiene la temperatura durante 1 hora. Tras 1 hora, se completa la reacción.

50 Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se filtran las perlas Amberlyst y se enjuagan con metanol (500 ml). Se instala una cánula y se añade la solución en una solución de KOH 0,1 M (1 l) con agitación hemi-etanol, seguida de H₂O (1.500 ml). Se agita la suspensión durante 20 min y después se filtra usando un filtro de cerámica de 32 cm con un lecho corto de polipropileno. Se lava la torta con 4 x 1 l de agua y se extrae para secarla en el filtro. Se seca en el horno de vacío durante una noche a 60 °C. Después de una noche, se rompen en trozos y se sigue secando a 60 °C durante otra noche. Rendimiento bruto después del secado: 1.235 g. Se disuelven los sólidos brutos en 5 volúmenes de heptano (6 l), se calientan hasta 70 °C y se agitan durante 15 min a 70 °C. Se enfría la solución hasta 55 °C, momento en el que se siembra la reacción. Se sigue enfriando lentamente y el producto comienza a aparecer a ~45 °C. Se continúa enfriando lentamente hasta la temperatura ambiente y luego se deja agitando la suspensión durante una noche. Se filtra la suspensión de producto sobre un lecho corto de polipropileno. Se enjuaga la torta con 2 x 500 ml de heptano. Se retira en seco del filtro y luego se coloca en el horno de vacío a 45 °C hasta que se seca (~ 4 días). 766 g. pureza del 99,9 % según HPLC.

HPLC: Zorbax Bonus-RP 50 x 4,6 mm, 1,8 μ m; 2 ml/min, 40 °C, CAN al 10-30 % durante 12 min, al 95 % a los 14 min, se mantiene 2 min, el balance de reequilibrio de eluyente es acetato de NH₄ 10 mM. Tiempo de retención = 13,77 min.

Preparación 14

5 Metil-(5S)-7,9-dimetil-5-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-1-carboxilato

Etapa 5: se garantiza que el reactor de hidrógeno está seco mediante el secado con N₂ durante 1-2 horas. Se añade 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (52,0 g), 5,5-dimetoxi-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-1-carboxilato de metilo (140,0 g), Ir₂Cl₂(COD)₂ (0,080 g), TBAI (1,76 g), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (2,2 g) y (S)-difluorofos (0,163 g) al reactor. Se introduce nitrógeno a 34,47 kPa en el reactor. Se añaden 600 ml de tolueno (purgado con N₂ durante 75 min) mediante una cánula/nitrógeno. Se purga el reactor 2 veces con nitrógeno a 137,89 kPa y no se permite que la presión baje a menos de 34,47 kPa. Se aplican 3447,38 kPa de hidrógeno en el reactor y se calienta lentamente hasta 115 °C. Se mantiene a esta temperatura durante una noche. Se enfría hasta 50 °C y se toma una muestra para analizarla mediante HPLC. Para la HPLC quiral, se diluye la muestra con tolueno, se lava con bicarbonato de sodio, se seca sobre Na₂SO₄ y se diluye con heptano/etanol.

10 Se vierte la solución de tolueno en un embudo de decantación y se añaden 140 ml de acetato de etilo, obteniéndose todo en el embudo de decantación y manteniéndose todo en solución durante el procesamiento. Se lava la solución con 420 ml de solución de NaOH 1 M (la capa orgánica tiene un aspecto turbio, la capa acuosa es transparente). Se separan las capas y se lava la capa orgánica con 420 ml de H₂O. Se destila la capa orgánica a presión atmosférica hasta 1,5 volúmenes de tolueno (2,5 volúmenes de solución total restante). Se enfría la solución hasta 60 °C y se añaden 700 ml de heptano (~5 V) lentamente durante 3 min a 60 °C y se calienta la solución transparente resultante a 60 °C durante la noche con agitación hemi-etanol (150 rpm). Tras 15 min, hay más sólido. Por la mañana, se enfría la suspensión, se filtra, se recoge el material sólido y se seca en un horno de vacío a 60 °C durante 3 horas. 126,97 g, HPLC: pureza del 99,4 %, HPLC quiral: e.e. del 94,6 %.

15 HPLC: Zorbax Bonus-RP, 50 x 4,6 mm, 1,8 μ m; 2 ml/min, 40 °C, CAN al 10-30 % durante 12 min, al 95 % a los 14 min, se mantiene 2 min, el balance de reequilibrio de eluyente es acetato de NH₄ 10 mM. Tiempo de retención = 11,36 min.

20 HPLC quiral: Chiralpak IA 250 x 4,6 mm, 2 ml/min, 40 °C, IPA al 5 % durante 11 min, a IPA al 50 % a los 12 min, se mantiene 15 min, se vuelve a IPA al 5 % a 15,1 min, se mantiene durante 20 min. Tiempo de retención = 11,48 min.

Preparación 15

30 (5S)-7,9-dimetil-N-(2-metiltetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-amina

Etapa 6: se combinan metil-(5S)-7,9-dimetil-5-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-1-carboxilato (20,1 g), NaOH (12,10 g) y etanol (80 ml) en un matraz de 250 ml de teflón con agitación hemi-etanol. Se burbujea con nitrógeno durante 10 minutos, se calienta hasta reflujo (85 °C) durante ~5,5 horas. Se enfría hasta la temperatura ambiente con un baño de agua fría. Se añade ácido acético/agua (17,5 ml/53 ml) lentamente a temperatura ambiente y se transfiere a un matraz de 500 ml hacia la mitad de la adición (~30 min de tiempo total para la adición). Se siembra con ~5 mg de (5S)-7,9-dimetil-N-(2-metiltetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-amina. Se calienta hasta 50 °C (llega la temperatura en aproximadamente 15 minutos). Se añaden 54 ml de agua durante aproximadamente 30 minutos. Al día siguiente, se enfría en baño de hielo, se filtra y se enjuaga con metanol:agua (1:1; 2 x 30 ml). Se seca la torta húmeda al vacío a 60 °C, produciendo 13,99 g de (5S)-7,9-dimetil-N-(2-metiltetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-amina. Análisis de HPLC: 99,4 %, tiempo de retención de 4,84 min. HPLC quiral: pureza quiral del 98,5 %.

Procedimiento de HPLC: Zorbax SB-C8 75 x 4,6 mm, 3,5 μ m, 2 ml/min, 40 °C, longitud de onda de 225 nm, acetonitrilo al 5 % (ACN) durante 2 min a ACN al 95 % en 10 min y se mantiene durante 1 min.

HPLC quiral: Chiralpak AD-H 150 x 4,6 mm, 5 μ m, 1 ml/min, 30 °C, etanol al 50 % en heptano isocrático.

45 Preparación 16

(5S)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-7,9-dimetil-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-amina

Etapa 7: se desgasifican todos los líquidos antes de la adición a la reacción mediante la saturación de cada solución mediante la adición subsuperficial de N₂. A un matraz de 250 ml con una entrada de nitrógeno, se añaden (5S)-7,9-dimetil-N-(2-metiltetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-amina (18,36 mmol, 5,00 g) y tolueno (15,00 ml). Se añade gota a gota durante 30 minutos hexametildisilazida de potasio (19,28 mmol; 38,55 ml) en forma de una solución 0,5 M en tolueno. Se observa una exotermia de 21,5 °C. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añade durante 30 minutos 1-(clorometil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (25,71 mmol, 25,7 ml) en forma de una solución 1M en tolueno. Se observa una exotermia a 25,5 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura

ambiente durante 16 horas. Se lava la mezcla de reacción con agua (2 x 20 ml). Se combinan las capas acuosas y se extraen de nuevo con tolueno (1 x 25 ml). Se combinan las capas de tolueno, se concentran hasta sequedad, y se recrystaliza el residuo en 92 ml de 1-propanol al 60 % en agua. Se agita el producto cristalizado durante 2 horas a 0 °C, se filtra y se enjuaga con 10 ml de 1-propanol al 50 % en agua. Se seca el producto aislado al vacío a 45 °C. 5 7,735 gramos. La HPLC muestra una pureza del 98,3 %; tiempo de retención = 10,62 min.

Gradiente de HPLC: la columna es Zorbax Bonus RP, 5 µm, 4,6 x 150 cm; Caudal = 2 ml/min; Longitud de onda = 225 nm; temperatura de la columna = 40 °C; disolvente A = agua; disolvente B = ACN; Tiempo 0 min, A al 85 %, B al 15 %; 12 min, A al 10 %, B al 90 %; 13 min, A al 10 %, B al 90 %; 13,5 min, A al 85 %, B al 15 %.

Preparación 17

10 Metil-*trans*-4-[[5*S*]-5-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]ciclohexanocarboxilato

Etapa 12: se enfría una suspensión de (5*S*)-*N*-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-7,9-dimetil-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-5-amina (3,40 g, 6,82 mmol), triacetoxiborohidrato de sodio (3,01 g, 13,64 mmol), y ACN (28 ml) a una temperatura de -12 °C a -10 °C en un baño de hielo/acetona, y se añade una solución de (15 *trans*)-4-formilciclohexanocarboxilato (2,03 g, 11,93 mmol) en tolueno (18,5 ml) durante 30 min a través de la bomba de una jeringa (0,66 ml/min). Se sigue agitando la reacción en un baño de hielo/acetona durante 2 horas. Se añaden 44 ml de NH₄Cl al 10 % (en peso) en agua a la reacción y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se detiene la agitación y hay dos capas. Se separan las capas, se concentra la fase orgánica hasta un volumen de disolvente. Se añaden 24 ml de etanol y se concentra hasta obtenerse un sólido (o hasta un volumen). Se añaden 20 24 ml de etanol, 2 ml de agua y se calienta hasta 60 °C (todavía una suspensión). Se añaden 2 ml de agua gota a gota. Se deja enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se enfría la suspensión hasta -10 °C durante 0,5 h, después se filtra. Se lavan los sólidos del filtro con 3 ml de EtOH:agua (4:1) a -10 °C. Se secan los sólidos durante una noche en un horno de vacío a 50 °C, dando 4,24 g de metil-*trans*-4-[[5*S*]-5-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil](2-metil-25 2*H*-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]ciclohexanocarboxilato en forma de un sólido incoloro. La HPLC muestra una pureza del 99,75 %.

Análisis de HPLC: Zorbax Bonus RP 150 mm x 4,6 mm, 3,5 µm, 30 °C, detección UV a 260 nm, caudal: 2,0 ml/min, gradiente: A = TFA al 0,05 % en H₂O, B = TFA al 0,05 % en ACN; 0 min de A al 95 % a 30 min de A al 0 % a 30,5 min de A al 95 % a 35 min de A al 95 %.

30 A. El metil-*trans*-4-[[5*S*]-5-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]ciclohexanocarboxilato se eluye a los 23,33 min y el isómero *cis* se eluye a los 23,05 min.

Preparación 18

Aducto de bisulfato sódico de (*trans*)-metil-4-formilciclohexanocarboxilato

Etapa 8: se coloca un matraz de fondo redondo de tres bocas y 12 l de capacidad en una bañera de refrigeración dotada de un agitador mecánico, termopar con pantalla, entrada de nitrógeno y tubo de secado. Se carga ácido (35 *trans*)-4-metoxicarbonilciclohexanocarboxílico (450 g) en el matraz. Se carga diclorometano (2,25 l) en el matraz y se agita en atmósfera de nitrógeno. Se añade cloruro de oxalilo (364 g disueltos en CH₂Cl₂ (100 ml)) al matraz a través de un embudo de adición a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añade una cantidad catalítica de DMF (1,82 g disueltos en CH₂Cl₂ (10 ml)) al matraz a través de un embudo de adición a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 20 °C durante 2 horas. Se controla el progreso de la reacción por CG: [DBI 30 m x 0,25 mm, 0,5 µ], se extrae una muestra de la solución en agitación a una temperatura inferior a 20 °C. Tiempo de retención (Tr) de ((*trans*)-4-clorocarbonilciclohexanocarboxilato = 7,3 minutos; Tr de ácido (*trans*)-4-metoxicarbonil-ciclohexanocarboxílico = 7,75 minutos. La reacción se considera completa cuando queda < 3,0 % del material de partida de ácido (*trans*)-4-45 metoxicarbonil-ciclohexanocarboxílico.

Etapa 9: se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida a una temperatura inferior a 35 °C. Se recoge el exceso de cloruro de oxalilo junto con el destilado, se usa una trampa cáustica para evitar que los vapores ácidos entren en el sistema de vacío. Se evapora el residuo junto con THF (2 x 900 ml). Se diluye el residuo con THF (4,5 l) y 2,6-lutidina (321 g). Se transfieren a un reactor autoclave de hidrogenación. Se carga el Pd al 5 % en carbón activado ((45 g suspendidos en THF (500 ml)) a la mezcla de reacción. Se purga el reactor con gas nitrógeno (50 137,89 a 206,84 kPa) de 2 a 3 veces. Se purga con gas de hidrógeno (137,89 a 206,84 kPa) de 2 a 3 veces. Se agita la reacción en atmósfera de hidrógeno (344,74 a 413,68 kPa) durante 15 horas a 30 a 35 °C. Tras 15 horas, sale el gas de hidrógeno al extractor local y se purga el reactor con gas nitrógeno (137,89 a 206,84 kPa) durante 2 a 3 veces. Se controla la reacción mediante CG. El Tr de (*trans*)-metil-4-formilciclohexanocarboxilato = 6,46 minutos; Tr de (*trans*)-4-cloro-carbonilciclohexanocarboxilato = 7,3 minutos. La reacción se considera completa cuando queda menos del 1,0 % de (*trans*)-4-clorocarbonilciclohexanocarboxilato.

Se filtra la mezcla de reacción a través del lecho corto de celite en atmósfera de nitrógeno. Se concentra la mayor

parte del disolvente de THF a presión reducida a una temperatura inferior a 35 °C. Se diluye el residuo con MTBE (1,8 l) y se transfiere a un embudo de decantación. Se lava la solución orgánica con agua (2,25 l) y se separan las capas. Se vuelve a extraer la fase acuosa con MTBE (2 x 1,8 l) y se combinan todas las capas orgánicas. Se lava con una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico (1 x 2,25 l). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 2,5 l). Se lava la fase orgánica con una solución de salmuera (1 x 2,5 l). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtra la mezcla sobre un lecho corto filtrante de fibra de vidrio. Se concentra el filtrado a presión reducida a una temperatura del baño inferior a 35 °C. Se aísla el material bruto en forma de un aceite incoloro y se usa sin ninguna purificación adicional.

Etapa 10: se añade 1 ml de agua a un vial que contiene 0,49 g de bisulfito de sodio. Se coloca el vial en el baño de ultrasonidos para disolver el bisulfito de sodio. Se añaden 5 ml de THF al vial (se forma una solución bifásica- sin sólidos). Se añade esta solución bifásica de THF y bisulfito de sodio acuoso a un matraz de 50 ml dotado de un agitador magnético que contiene (*trans*)-4-formilciclohexanocarboxilato (1 g, 5,88 mmol). (Nota: el (*trans*)-4-formilciclohexanocarboxilato es solo aproximadamente un 80 % puro, por lo que por eso se usan 0,8 equiv de NaHSO₃). Se diluye la solución con otros 5 ml de THF y en un minuto se forma una masa muy gruesa de cristales. Se calienta la masa de cristales a reflujo. Se diluye la mezcla con 3 x 5 ml de THF. Los cristales son muy floculantes. Se agita a temperatura ambiente durante varias horas, después se filtra, se enjuaga con 20 ml de THF y se seca sobre el filtro durante una hora (1,27 g). Se seca durante una noche en un horno de vacío a 40 °C, dando 1,19 g de aducto de bisulfato de sodio de (*trans*)-metil- 4-formilciclohexanocarboxilato en forma de un sólido incoloro.

Preparación 19

(*trans*)-4-Formilciclohexanocarboxilato

Etapa 11: se añade aducto de bisulfato de sodio de (*trans*)-metil-4-formilciclohexanocarboxilato (3,92 g, 11,93 mmol) a una mezcla de carbonato de sodio (5,06 g, 47,72 mmol), tolueno (17 ml) y agua (33 ml), y se agita a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se separan las capas y se lava la capa de tolueno con 15 ml de agua. Esta solución de tolueno que contiene (*trans*)-4-formilciclohexanocarboxilato en se usa en la Etapa 12.

Ejemplo 1

Sólido amorfo de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

Se carga un matraz con (*trans*)-metil-4-(((5*S*)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)metil)ciclohexanocarboxilato (149 mg). Se añade MeOH (6 ml) y NaOH 1,0 N (3,0 ml). Se calienta la mezcla resultante hasta aproximadamente 60 °C. Se controla la reacción mediante CCF. Después de aproximadamente 7 horas o cuando el éster de partida hay reaccionado, se enfría la mezcla hasta aproximadamente 0 °C y se inactiva con HCl 1 N. Se diluye la mezcla con EtOAc (60 ml). Se lava secuencialmente la mezcla con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se seca sobre Na₂SO₄. Se filtra y se concentra el filtrado. Se purifica mediante cromatografía ultrarrápida con CH₂Cl₂. Se elimina el disolvente, proporcionando el compuesto del título (125 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 2

Sólido amorfo de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

Se carga un matraz de 3 bocas de 500 ml dotado de un agitador mecánico, embudo de adición y termopar con agua (265 ml), y se enfría en un baño de hielo. Se disuelve ABCC (22,0 g) en 40 ml de acetona en un segundo matraz y se añade la mezcla al matraz de tres bocas a través del embudo de adición. Se enjuaga el matraz con 4 ml más de acetona y se añaden al embudo. Se añade el contenido del embudo de adición gota a gota al matraz y se deja la mezcla resultante en agitación mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 0-1 °C. Se recoge el sólido resultante, se lava dos veces con agua y luego se seca a 40 °C durante una noche, proporcionando 22,3 g de un polvo blanco.

Ejemplo 3

Hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

Se purga un matraz dotado de un agitador hemi-etanol, sonda de temperatura, entrada de nitrógeno con nitrógeno y luego, mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno positiva en el matraz, se añaden (*trans*)-metil-4-(((5*S*)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)metil)ciclohexanocarboxilato (1,0 kg 1,53 mol), MeOH (10 l) y NaOH 2 M (1,53 l, 3,06 mol). Se calienta la mezcla resultante a reflujo hasta aproximadamente a 68 °C. Después de aproximadamente 4 horas, se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se filtra la mezcla y se recoge el

filtrado. Se añade una mezcla de MeOH:agua (500 ml 1:1 v/v) y luego se añade lentamente ácido acético (260 ml) para inducir la precipitación. Se recoge el sólido resultante en forma de una mezcla de ABCC, hidrato de ABCC y solvato de metanol de ABCC. Se seca el sólido en un horno a 40 °C.

- 5 Se carga un matraz de 2 l dotado de un condensador, termopar, manto calefactor y agitador mecánico con el material sólido de ABCC (109 g), MeOH (900 ml) y agua (10 ml). Se calienta la suspensión resultante a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez disueltos todos los sólidos, se retira el calor y se deja que la mezcla se enfríe hasta la temperatura ambiente. Si se desea, se puede añadir un cristal de siembra de hidrato de ABCC en forma cristalina. Se recoge el material sólido. Se lava secuencialmente el sólido con metanol:agua (9:1 v/v, 100 ml) y agua (1 l). Se seca el sólido en un vacío a aproximadamente 40 °C, proporcionando 100 g de un sólido blanco. Tras ello, se vuelve a suspender el sólido en isopropanol:agua (1:1 v/v 1 l). Se recoge el sólido resultante y se enjuaga con agua (500 ml) y se seca durante una noche al vacío a aproximadamente 40 °C, proporcionando 60 g del compuesto del título. Análisis de Karl Fisher: 2,53 % de agua, análisis elemental: C₃₁H₃₆F₆N₆O₂·H₂O teórico (%): C: 56,70; H: 5,83; N: 12,80. Encontrado (%): C: 56,59; H: 5,28; N: 12,55.

RMN de estado sólido

- 15 Espectros de RMN (RMN de estado sólido o RMNES) de polarización cruzada/giro en ángulo mágico (CP/MAS) de ¹³C del hidrato de ABCC cristalino en forma cristalina, que se obtuvieron usando un espectrómetro de RMN Bruker Avance II de 400 MHz funcionando en una frecuencia de carbono de 100,622 MHz y dotado de una sonda de doble resonancia de 4 mm Bruker (K299552). Se usó la supresión de banda lateral TOSS junto con la polarización cruzada empleando desacoplamiento SPINAL64 (95,4 vatios) y un pulso de CP de núcleo H en forma de RAMP 100. Los parámetros de adquisición fueron los siguientes: anchura del pulso de radiofrecuencia protónico de 90° de 2,50 μs; el tiempo de contacto fue de 1,5 μs; el tiempo de repetición del pulso fue de 20 s; frecuencia de MAS de 5 kHz; anchura espectral de 30 kHz; el tiempo de adquisición fue de 34 ms; y el número de ciclos fue de 3.844. Las resonancias representativas del hidrato de ABCC de RMNES de ¹³C son: 175,6; 168,0; 145,6; 144,8; 143,5; 139,9; 136,3; 132,8; 132,1; 129,2; 127,3; 126,2; 122,7; 121,0; 61,1; 53,0; 49,8; 45,0; 40,2; 38,7; 31,4; 30,4; 29,0; 27,8; 27,0; 25 21,2; 18,3 ± 0,2 ppm. Los desplazamientos químicos toman como referencia a un patrón de adamantano (δ = 29,5 ppm) en un experimento separado.

Ejemplo 4

Solvato de etanol e hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina

- 30 Se carga un matraz con (*trans*)-metil-4-(((S)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)metil)ciclohexanocarboxilato (12,95 kg), EtOH (129,5 l) y NaOH 2 M (9,9 l, 2 eq), se agita la mezcla resultante durante aproximadamente 10 min y después se calienta la mezcla de reacción hasta aproximadamente 40-45 °C durante 6 horas. Se controla la reacción mediante HPLC. Tras ello, se añade ácido acético (3,75 kg) seguido de agua (15,5 l) y se siembra con hidrato de ABCC en forma cristalina. Tras 35 agitar durante aproximadamente 2 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta la T.A. y se agita durante otras 2 horas. Se recogen los sólidos resultantes, se lavan los sólidos con EtOH:agua (1:1, 2 x 26 l) y se secan durante una noche, produciendo 15,87 kg (en húmedo) del compuesto del título en forma de una mezcla del solvato de etanol y el hidrato.

Ejemplo 5

- 40 Hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina

- Se carga un matraz con *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (15,87 kg) y agua (158,8 l). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras ello, se filtra la mezcla resultante para recoger los sólidos. 45 Se secan los sólidos durante una noche. Se disuelven los sólidos resultantes en MeOH calentado hasta aproximadamente 65-70 °C durante 2 horas, proporcionando una solución transparente. Se filtra la solución transparente y, a continuación, se enfría el filtrado hasta aproximadamente 0 a 5 °C para inducir la cristalización. Se recogen los cristales resultantes y se secan durante una noche. Se suspende el material cristalino en agua (158,8 l) y se agita durante aproximadamente 2 horas a T.A. Se recoge el sólido cristalino y se seca a alto vacío a 40-45 °C, proporcionando un sólido que presenta un contenido de agua de 2,7 a 3,1 como se determina mediante el método 50 de Karl Fischer.

Ejemplo 6

Cristalización de hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

- 55 Se carga un matraz de 250 ml dotado de un agitador hemi-etanol, con etanol (100 ml), (*trans*)-metil-4-(((S)-5-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)

metil)ciclohexanocarboxilato (10,0 g, 15,32 mmol) y NaOH (2 M, 15,0 ml, 30,0 mmol). Se calienta la mezcla resultante hasta aproximadamente 40 °C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 4 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la T.A. Se añade ácido acético (2,7 ml, 45,4 mmol) y se calienta hasta 40 °C. Se añade agua (40 ml) lentamente durante 2,5 h, proporcionando una suspensión espesa, de color blanco. Se sigue calentando durante 1,5 h más, y luego se deja que la suspensión se enfríe hasta la T.A. Se recoge el sólido por filtración y se lava este secuencialmente con etanol:agua (20 ml, 1:1) y agua (20 ml). Se suspende el sólido en agua (70 ml), se recoge el sólido por filtración, y luego se lava con agua (2 x 20 ml). Se repite en la suspensión de agua dos veces más. Se recoge el sólido resultante y se seca a 60 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,1 g).

10 Ejemplo 7

Cristalización de hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

Se carga un vial de centelleo con ABCC (60 mg) y se añaden 1,5 ml de MeOH. Se calienta la solución transparente hasta aproximadamente 45 °C. Se añaden 1,5 equivalentes molares de ácido fórmico en 100 µl de agua para formar una suspensión de color blanco. Se añaden 0,5 ml de MeOH a la suspensión blanca, y se calienta suavemente hasta aproximadamente 55 °C. Tras varias horas, se enfría la suspensión hasta la T.A. y se recoge el sólido cristalino de color blanco mediante filtración al vacío, y se deja que se seque el sólido al aire. El análisis de este sólido cristalino mediante RMN en solución no revela ningún disolvente presente de ácido fórmico. La forma cristalina puede caracterizarse adicionalmente mediante análisis térmico diferencial/termogravimétrico, que revela que la forma cristalina tiene una pérdida del porcentaje del contenido de volátiles de 2,6 de 38 a 133 °C, que se determinó que era agua mediante EM-TGA, y tiene un evento inicial a los 81 °C.

Análisis térmico diferencial/termogravimétrico

El análisis térmico diferencial y el análisis termogravimétrico se llevan a cabo en una unidad de DTA y TGA Mettler Toledo (Modelos TGA/SDTA 851). Las muestras se calientan en recipientes de aluminio cerrados herméticamente con un orificio de 25 a 300-350 °C a 10 °C/min con una purga de nitrógeno de 50 ml/min. La temperatura del análisis TGA se calibra con patrón de indio/aluminio, p.f. = 156,6 y 660,3 °C. La calibración del peso se realiza con los patrones suministrados por el fabricante y se verifica frente a la desolvatación de citrato de sodio dihidratado.

Análisis mediante espectrógrafo de DRX

El espectro de DRX se recogió mediante un difractómetro de rayos X Bruker-AXS D4 Endeavor usando una fuente de CuK ($\lambda = 1,54056$, Potencia: 40 kV, 50 mA) y un detector Vantec. Los datos se recogieron en un intervalo de 4-40 grados 2θ con un tamaño de paso de 0,009 grados 2θ y un tiempo por etapa de 0,5 segundos. Procedimiento: USP 29 <941>, la corrección del error de desplazamiento se realizó usando el pico de 8,853 grados o 17,759 grados 2θ del patrón interno.

En la siguiente Tabla 1, se proporciona un listado de los principales picos 2θ :

35

Tabla 1

Ángulo: ($2-\theta$)°	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
7,5	28,7	11,83
9,2	20,6	9,62
10,7	50,7	8,28
10,9	24,5	8,09
11,3	43,5	7,82
12,2	13,8	7,26
12,4	21,9	7,11
12,7	17,6	6,95
13,8	49,8	6,41
15,0	64,7	5,90
15,5	100,0	5,70

(continuación)

Ángulo: (2-θ°)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
16,5	22,6	5,37
16,7	25,7	5,32
17,7	33,1	5,00
18,5	32,9	4,80
18,7	33,2	4,75
19,0	28,0	4,66
19,5	54,5	4,54
20,5	12,8	4,32
20,7	13,6	4,30
21,0	23,7	4,23
21,7	18,8	4,09
21,8	15,1	4,08
22,1	23,7	4,02
22,7	12,4	3,92
25,1	32,6	3,55
26,9	10,6	3,31

Es bien conocido en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida resultante de factores tales como la morfología cristalina. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferida, las intensidades de los picos están alteradas, pero las posiciones de los picos característicos del polimorfo permanecen invariables. Véase, por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos N° 23, Formulario Nacional N° 18, páginas 1843-1844, 1995. Por otra parte, también es conocido en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden desplazarse debido a una variación en la temperatura a la que se analiza una muestra, el desplazamiento de la muestra, o la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, la variabilidad de las posiciones de los picos de $\pm 0,2^\circ$ en 2θ tendrá en cuenta estas posibles variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de las sales cristalinas de la presente invención.

Un procedimiento bien conocido y aceptado para la búsqueda de formas cristalinas en la literatura es el procedimiento de "Fink". El procedimiento Fink usa las cuatro líneas más intensas para la búsqueda inicial seguidas de las cuatro siguientes líneas más intensas.

Ejemplo 8

Solvato de metanol de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

Se suspende ABCC (4 gramos) en 4 ml de metanol y se calienta hasta reflujo. Se añaden aproximadamente 50 ml más de metanol, produciéndose una suspensión ligera. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se mantiene durante un día. Se aísla el producto sólido por filtración al vacío y se almacena en una cámara de metanol para proteger esta forma cristalina metaestable de la humedad.

Ejemplo 9

Solvato de etanol de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

Se suspende ABCC (3 gramos) en 10 ml de etanol durante unas cuantas horas. Se aísla el producto sólido por

filtración al vacío y se almacena en una cámara de etanol para proteger esta forma cristalina metaestable de la humedad.

Ejemplo 10

5 Solvato de ácido fórmico de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

10 Se disuelve ABCC en 7 ml de isopropanol. Se añade ácido fórmico (3 ml) a la solución. Se añade agua hasta el punto de enturbiamiento (4 ml) a temperatura ambiente. Se calienta la suspensión hasta 70 °C durante 6 horas, tras lo que se enfría hasta la temperatura ambiente. Se aísla el producto sólido por filtración al vacío y se seca al aire. El espectro de DRX se recogió como se ha descrito en el Ejemplo 7. La siguiente Tabla 2 enumera los picos obtenidos a partir del espectro de DRX.

Tabla 2

Ángulo (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
6,3	3,5	13,94968
9,3	17,7	9,51672
9,9	16,5	8,88574
10,7	8,5	8,26542
11,1	16	7,96996
11,5	4,9	7,66788
12,2	11,6	7,26781
12,7	5,7	6,9724
13,0	30,5	6,79403
13,9	32,7	6,34956
14,4	1,3	6,15366
14,9	13,2	5,93156
15,4	94,8	5,73681
15,7	51,8	5,64135
16,4	33,8	5,40178
16,9	69,1	5,25235
18,2	62,3	4,86504
18,6	100	4,76188
19,5	39,9	4,54984
19,9	22,2	4,46884
20,3	84	4,37738
20,8	34,3	4,25735
21,2	25,3	4,18
21,8	28,9	4,0714
22,1	21,7	4,02645

ES 2 435 293 T3

(continuación)

Ángulo: (2-θ°)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
22,3	12,9	3,98942
22,8	42,2	3,89217
23,5	1,6	3,78509
23,9	10,5	3,72471
24,4	26,9	3,64202
25,7	54,3	3,46701
26,3	13,3	3,38649
26,9	28,1	3,31071
27,4	3	3,25174
27,7	7,9	3,21293
28,1	18,9	3,17584
28,8	0,3	3,09618
29,3	4,7	3,04676
29,6	9,5	3,01312
30,1	9,9	2,97021
30,5	2,2	2,92929
31,1	17,2	2,87149
31,5	6	2,83836
32,1	3	2,78284
32,8	1,4	2,725
33,3	8,4	2,68817
33,7	2,4	2,65549
34,1	1,9	2,62877
35,0	3,6	2,56476
35,2	5,2	2,54651
36,2	8,8	2,4816
37,1	5,3	2,41971
37,6	4,4	2,38904
38,1	1	2,35966
38,5	1,8	2,33689
38,8	4,4	2,31826
39,1	6,1	2,30101
39,5	0,5	2,27748
25,5	47,3	3,49258

Ejemplo 11

Solvato de ácido acético de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

5 Se suspende ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (1,5 gramos) en 10 ml de heptano. Se calienta la suspensión hasta 50 °C. Se añade 1 ml de ácido acético, y la suspensión se vuelve transparente. Se añaden 10 ml más de heptano y se enfría hasta la temperatura ambiente. Se aísla el producto sólido por filtración al vacío y se seca al aire. El espectro de DRX se recogió como se ha descrito en el Ejemplo 7. La siguiente Tabla 3 enumera los picos obtenidos a partir del espectro de DRX.

10

Tabla 3

Ángulo (2-θ °)	Intensidad I/I _o (%)	Valor d (Angstrom)
6,1	13,9	14,44535
7,4	5,5	11,91759
7,7	3,9	11,43266
9,1	36,1	9,71543
9,5	7,2	9,26358
10,3	7,2	8,56123
10,6	9,9	8,35606
11,0	49,7	8,03505
11,3	9,4	7,85127
12,0	17,1	7,34832
12,3	8,7	7,15849
12,6	11,4	6,99570
12,9	69,1	6,84536
13,8	59,9	6,42263
14,1	12,0	6,28300
14,6	18,4	6,04828
14,9	42,7	5,93036
15,1	64,5	5,85341
15,6	47,5	5,68615
16,1	25,3	5,48924
16,4	60,8	5,40742
16,6	15,5	5,33346
17,8	62,9	4,99156
18,4	100,0	4,82513
18,6	25,0	4,75791

ES 2 435 293 T3

(continuación)

Ángulo (2-θ °)	Intensidad I/I _o (%)	Valor d (Angstrom)
19,0	22,8	4,67246
19,4	70,3	4,57246
19,6	36,3	4,51720
20,1	54,0	4,40286
20,8	68,0	4,26852
21,1	42,1	4,19902
21,4	17,2	4,15565
21,7	52,5	4,08624
22,2	31,5	3,99752
22,7	40,3	3,90975
23,3	14,1	3,81432
24,2	23,9	3,66935
24,9	33,2	3,56724
25,5	40,1	3,49233
25,8	10,4	3,44753
26,2	19,8	3,39235
26,6	29,0	3,34914
26,9	8,1	3,31407
27,6	9,9	3,23104
27,9	11,3	3,19103
28,9	8,0	3,08812
29,6	5,4	3,01802
30,2	5,4	2,95795
30,6	4,3	2,91735
31,3	5,5	2,85866
32,1	6,1	2,78825
32,7	5,2	2,73423
33,0	7,2	2,71300
33,9	5,1	2,63900
34,3	3,5	2,61366
35,0	7,1	2,56146
35,7	3,2	2,51192

(continuación)

Ángulo (2- θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
36,1	3,9	2,48827
36,3	3,8	2,47610
36,7	3,4	2,44761
37,0	4,4	2,42813
37,3	3,3	2,40594
37,7	4,2	2,38107
38,5	4,6	2,33422
39,3	4,1	2,28755

Ejemplo 12

Sal de sodio de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

- 5 Se añade a una botella de 500 ml hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (20,16 g) y etanol SDA 3A (200,94 ml). Se agita usando una varilla de agitación magnética y se añade lentamente hidróxido de sodio 1 N (31,95 g). Esta es una solución transparente.

- 10 Secado por pulverización: se usa un secador de pulverización (Niro SD Micro Spray Dryer) y se usa un caudal de gas de secado a 32,5 kg/h, 280 kPa, caudal de gas de atomización de 2,0 kg/h, 30 kPa, y temperatura de entrada (control automático) de 115 °C. Una vez que la temperatura de entrada es de 115 °C y la temperatura de salida se haya estabilizado (109 °C), se inicia el flujo de etanol:agua 83:17 (p/p) hacia el atomizador. Con un ajuste de la bomba de 3,0, no cae golpeando paredes/salida de la cámara. Se deja que el sistema alcance el equilibrio térmico-salida = 104 °C. Se cambia de etanol:agua (a temperatura ambiente) a la muestra en desecación en una solución de etanol/agua. Después del secado por pulverización, se producen 13,51 g.

Ejemplo 13

Sal de magnesio de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

- 20 Se disuelve sal de sodio de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (2 gramos) en 5 ml de metanol. Se disuelve acetato de magnesio (335 mg) en 20 ml de agua. Se añade la solución de acetato de magnesio gota a gota a temperatura ambiente con agitación vigorosa y, tras ello, se calienta hasta 65 °C. Se produce la precipitación. A la temperatura elevada, se añaden 10 ml más de agua. Se enfría la suspensión hasta la temperatura ambiente, y se aísla el producto sólido por filtración al vacío y se enjuaga con agua. Se seca el producto en un horno de vacío a temperatura ambiente.

Las sales de calcio y cinc de ABCC se pueden preparar mediante un procedimiento análogo al de la preparación de la sal de magnesio de ABCC. La sal de potasio se puede preparar mediante un procedimiento análogo al de la preparación de la sal de sodio de ABCC.

Ejemplo 14

- 30 Solvato de alcohol isopropílico de *terc*-butilamina de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (1:1:1)

- 35 Se prepara un matraz de tres bocas de fondo redondo de 1 l dotado de un agitador mecánico, controlador de temperatura, embudo de adición y manto calefactor. Se suspende hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (50 g) en heptano (500 ml). Se calienta la suspensión hasta 69,1 °C y se añade *terc*-butilamina (5,57 g) en forma de una solución en alcohol isopropílico (70 ml) y se enjuaga con 5 ml más de alcohol isopropílico. Se forma una solución inmediatamente después de la adición. Durante la adición, la temperatura desciende hasta 63 °C, pero se calienta de nuevo hasta 69 °C, una vez completada la adición. Se siembra con la

5 punta de una espátula de *terc*-butilamina de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-
 10 tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico. Se comienza a
 formar la suspensión, se sigue agitando a 69 °C. Se comienza a enfriar la reacción hasta 55 °C. En
 aproximadamente una hora, se forma una suspensión espesa. Se continúa el enfriamiento hasta 45 °C. En
 aproximadamente una hora, se lleva la temperatura de la suspensión hasta 35 °C. En aproximadamente 2 horas, se
 retira la fuente de calor y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. En aproximadamente 3 horas, se filtra la
 suspensión (la temperatura ahora es de 21 °C) y se enjuaga con 100 ml de heptano. Se seca con un vacío durante
 aproximadamente 1,5 horas. Se seca durante un fin de semana al vacío a 33 °C. Esto produce 55,9 g. El espectro
 de DRX se recogió como se ha descrito en el Ejemplo 7. La siguiente Tabla 4 enumera los picos obtenidos a partir
 del espectro de DRX.

Tabla 4

Ángulo (2- θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
5,6	44,1	15,66139
8,0	25,8	11,06129
8,9	14,1	9,90002
10,9	7,3	8,08475
11,3	49,2	7,84359
11,5	2,6	7,67967
12,3	1,9	7,19816
12,6	50,1	7,01593
12,8	2,2	6,88749
13,5	5,5	6,52796
14,4	9,4	6,14491
15,2	3,5	5,81628
15,7	1,7	5,62539
16,0	3,0	5,54451
16,2	6,6	5,45377
16,5	9,5	5,38135
16,9	1,4	5,22767
17,3	1,7	5,11298
17,9	100,0	4,95461
19,0	2,6	4,67047
19,4	9,2	4,56973
19,8	18,4	4,47579
20,0	4,3	4,43314
20,4	31,4	4,34849
20,6	10,7	4,30398
20,9	7,4	4,25624
21,2	2,6	4,18059

ES 2 435 293 T3

(continuación)

Ángulo (2-θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
21,6	16,3	4,11389
22,5	15,6	3,94560
22,7	10,1	3,92057
22,9	4,9	3,88729
23,4	14,3	3,79936
24,1	32,8	3,69727
24,4	2,7	3,64309
25,4	17,6	3,50430
25,7	2,8	3,46139
26,2	2,2	3,40048
26,5	3,9	3,36314
27,4	1,7	3,25294
27,7	3,4	3,21470
28,4	2,2	3,13589
28,8	1,9	3,09670
29,0	10,9	3,07330
30,0	1,7	2,97494
30,3	2,2	2,94722
30,7	3,6	2,91172
31,1	2,7	2,87130
31,5	1,8	2,83951
32,0	1,6	2,79091
32,3	1,8	2,77270
32,5	3,5	2,74970
33,3	2,7	2,69165
34,2	2,5	2,62286
34,5	1,7	2,59477
34,8	1,6	2,57771
35,9	1,4	2,49750
36,2	2,0	2,48053
36,6	2,7	2,45071
37,1	1,2	2,42094

(continuación)

Ángulo (2- θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
37,3	1,7	2,40638
37,7	1,2	2,38295
38,0	1,5	2,36721
38,3	2,0	2,34975
38,8	2,8	2,31827
40,0	1,4	2,25835

Ejemplo 15

Solvato de hemi-etanol de sal de hemi-*terc*-butilamina de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina

- 5 Se suspende hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (50,5 g) en heptano (404,00 ml) con agitación mecánica hemi-etanol. Se añade etanol (25,25 ml) y se calienta hasta 55 °C. Se forma una solución. Se añade *terc*-butilamina (2,81 g) a 55 °C. Se siembra con solvato de hemi-etanol de hemi-*terc*-butilamina de ácido
- 10 *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico (2:1:1) y persiste la siembra. Se mantiene la temperatura a 50 °C. Se forma una suspensión muy espesa en cuestión de minutos con una reacción exotérmica de hasta 60 °C. Se prosigue la agitación y se enfría de nuevo hasta 50 °C. Después de aproximadamente 5,5 horas, se apaga el calor y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. En aproximadamente 3 horas, se filtra, se enjuaga el matraz con una porción de licor madre, y luego se enjuaga la torta con 100 ml de heptano. Se seca durante toda la noche al vacío a 45 °C.
- 15 50,9 g. El espectro de DRX se recogió como se ha descrito en el Ejemplo 7. La siguiente Tabla 5 enumera los picos obtenidos a partir del espectro de DRX.

Tabla 5

Ángulo (2- θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
4,4	7,9	19,89438
5,5	100,0	15,98834
7,0	11,1	12,56184
9,0	68,2	9,80480
10,5	2,8	8,37905
11,0	6,7	8,03163
13,2	14,6	6,72015
13,6	15,4	6,51691
14,3	91,3	6,16773
14,7	6,5	6,03809
15,2	19,3	5,81709
16,4	7,7	5,38980
17,1	8,5	5,16503
17,5	47,8	5,06441
18,2	56,5	4,87353

ES 2 435 293 T3

(continuación)

Ángulo (2θ °)	Intensidad I/I_0 (%)	Valor d (Angstrom)
19,4	42,7	4,58173
19,8	13,6	4,47894
20,0	16,8	4,44358
20,6	36,0	4,31170
21,3	4,7	4,16561
22,0	66,4	4,04259
22,5	60,2	3,95496
22,8	8,5	3,89683
23,6	10,5	3,76398
24,2	8,0	3,66760
24,5	9,1	3,63014
25,2	3,0	3,53057
25,5	11,9	3,48459
26,0	4,9	3,42535
26,5	10,1	3,36294
26,8	8,5	3,32729
27,4	7,4	3,24977
28,2	3,6	3,16032
29,0	10,2	3,07299
29,8	2,6	2,99108
30,3	1,7	2,94967
30,8	2,8	2,90463
31,3	1,8	2,85529
31,6	2,2	2,83127
31,9	2,0	2,80658
32,2	1,3	2,77693
32,5	2,1	2,75134
32,8	2,8	2,72867
33,1	2,6	2,70617
33,4	4,0	2,68312
33,6	2,1	2,66202
33,9	1,3	2,64016
34,3	2,6	2,61178

(continuación)

Ángulo (2θ °)	Intensidad I/I ₀ (%)	Valor d (Angstrom)
34,9	1,9	2,57048
35,3	3,5	2,54278
35,9	1,6	2,50187
36,2	1,2	2,47774
36,6	2,0	2,45291
37,1	3,7	2,42008
37,5	1,6	2,39905
37,9	2,0	2,37147
38,5	2,5	2,33798

Ejemplo 16

Hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico

- 5 Etapa 13 del Esquema 3: se añade una solución de NaOH 2 M (9,9 l) a metil-*trans*-4-[[[(5S)-5-[[3,5-bis(trifluorometil)encil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]ciclohexanocarboxilato (12,95 kg) a temperatura ambiente y se agita la reacción durante 10 minutos. Se agita la reacción a una temperatura de 40 °C a 45 °C durante 6 horas. Se controla la reacción mediante HPLC. Se añade ácido acético (3,75 kg) a la mezcla seguido de agua (1,2 volúmenes), se siembra con hidrato de ABCC y se agita durante 2 horas a una temperatura de 40 °C a 45 °C. Se añade agua (2,8 volúmenes) a la mezcla de reacción y se agita durante 2 horas a una temperatura de 40 °C a 45 °C. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se agita durante 2 horas y se filtra. Se recogen los sólidos, se lavan con etanol:H₂O (1:1, 2 x 2 volúmenes) y se secan en el filtro de presión durante una noche. Esto se traduce en 15,87 kg de material sólido para su uso en la etapa 2.
- 10
- 15 Se añade metanol al material sólido de la etapa 1 y se agita a una temperatura de 65 °C a 70 °C durante 2 horas, obteniéndose una solución transparente. Se limpia el filtro a través de un filtro de presión de placa a un reactor secundario, se agita el filtrado durante 2 horas a una temperatura de 0 °C a 5 °C, se filtra y se seca en un filtro de presión durante una noche. Se agita el sólido recristalizado en agua (10 volúmenes) a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtra y se seca en un filtro de presión. Se seca en el horno bajo un alto vacío a una temperatura de 40 °C
- 20 a 45 °C hasta aproximadamente del 2,7 al 3,1 % de agua por análisis de Karl Fisher. Esto produce 11,80 kg de material.

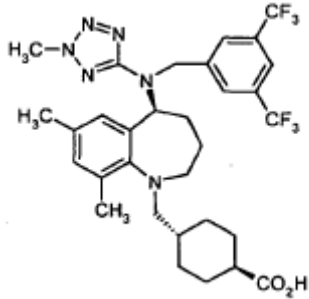
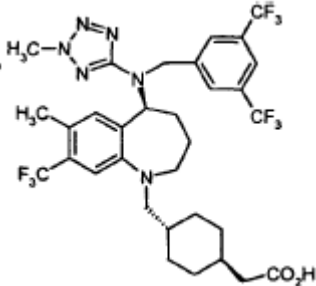
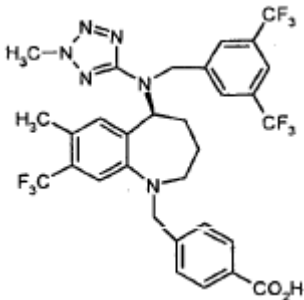
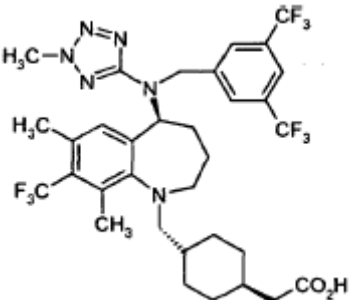
Análisis de Karl Fisher = 3,16 %.

La espectrometría de masas por ES-API en modo positivo = 639,30; en modo negativo = 637,20.

Estabilidad química

- 25 La siguiente Tabla 5 muestra la estabilidad química del ácido libre ABCC, así como la de los Ejemplos seleccionados 31, 89, 153 y 175 divulgados en el documento WO 06/002342, reenumerados a continuación como los compuestos 13, 14, 15 y 16, respectivamente. Los siguientes datos demuestran que el ácido libre ABCC proporciona propiedades ventajosas, presentando una mayor estabilidad en medios ácidos acuosos, significativamente hemietanol a la presentada por los compuestos 13, 14 y 16. Este aumento de estabilidad en medio ácido para el ácido libre ABCC no se enseña ni se puede predecir considerando el documento WO 06/002342.
- 30

Tabla 6. Estabilidad en medio ácido

Comp.	Estructura	Nombre	HCl 0,1N 40 °C †	
			8 h	24 h
Ej. 1		Ácido libre ABCC	97,3	91,3
13		Ácido (4-{5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]azepin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético	14,5	0
14		Ácido (S)-4-{5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]azepin-1-ilmetil}-benzoico	52	13,4
15		Ácido (S)-4-{5-[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]azepin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético	100,4	99,1

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	HCl 0,1N 40 °C †	
			8 h	24 h
16		Ácido (S)-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-ciclohexano-carboxílico	37,8	13,4*
† Porcentaje restante; cada compuesto se procesó en un experimento separado de acuerdo con el procedimiento que figura inmediatamente a continuación. *Porcentaje restante tras 16 horas.				

Preparación de las muestras: 1) Cultivo patrón de compuesto: 0,9 mg/ml en ACN; 2) 100 µl de cultivo patrón + 700 µl de ACN + 1 ml de medios (HCl 0,1 N, PO₄ 50 mM, pH 8 y H₂O₂ al 0,3 %); 3) se colocan los viales en el inyector automático de muestras caliente (40 °C) y se inyecta a intervalos de 4 horas durante 16 o 24 horas.

Condiciones del inyector automático de muestras para la cromatografía

Columna: Alltech Alltima Fenil, 3 µm, 4,6 x 150 mm o Waters XTerra MS C18, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm. Temperatura de la columna: 50 °C; volumen de inyección: 10 µl. Detección: UV a 226, 254 o 266 nm (dependiendo del compuesto). Caudal: 1,5 ml/min. Fase móvil: 0,05 mg/ml de muestra final conc. de TFA al 0,1 % en agua al 50 %/ACN al 50 % (puede ser necesario ajustar el % de ACN para mantener el tiempo de retención máximo del compuesto de ~ 5 min.); contenido de ACN del 44 %.

Determinación de la farmacocinética i.v. y p.o. de los compuestos inhibidores de PTCE en ratas Sprague Dawley macho a efectos comparativos

A continuación, se describe la determinación de los parámetros farmacocinéticos, incluyendo la biodisponibilidad oral, tras un solo bolo intravenoso de 1 mg/kg o una administración de una dosis oral de 3 mg/kg del compuesto a ratas macho Sprague Dawley (n = 4) en un diseño de estudio cruzado. El vehículo intravenoso es microemulsión de solutol al 20 %/agua desionizada al 80 %. El vehículo oral, es 10 % de povidona USP/0,5 % de SLS/resto de agua desionizada. En el grupo intravenoso, las muestras de sangre se recogen a las 0,08; 0,25; 0,5; 1; 2; 5; 8; 12 y 24 horas posteriores a la dosificación. En el grupo oral, las muestras de sangre se recogen a las 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 5; 8; 12 y 24 horas posteriores a la dosificación. Se obtuvo el plasma por centrifugación, se colocó en hielo y se congeló hasta que las muestras se enviaron en hielo seco a Bioanalytical Systems, Inc. (BASi, West Lafayette, IN) para el análisis bioanalítico. Se determinan las concentraciones de ABCC por CL/EM/EM y se calculan los parámetros farmacocinéticos usando un programa informático validado (Watson, Versión 7.1). Se pueden usar otros vehículos para evaluar la biodisponibilidad de ABCC incluyendo: carboximetilcelulosa sódica al 1 % (p/v), polisorbato 80 (Tween 80) al 0,25 % (p/v) y antiespumante Dow Corning 1510-US al 0,05 % en agua purificada; o carboximetilcelulosa sódica al 1 % (p/v), sulfato de laurato sódico al 0,5 % (p/v) y antiespumante Dow Corning 1510-US al 0,05 % en agua purificada, cada uno usado bien con o sin tratamiento de ultrasonidos para facilitar la disolución de los compuestos.

Los datos que se presentan a continuación en la Tabla 7 demuestran que el ácido libre ABCC proporciona ventajas, presentando más de 4 veces la biodisponibilidad presentada por el compuesto 15.

(Ejemplo 153 del documento WO 06/002342). Este aumento de la biodisponibilidad no se enseña y no se puede predecir considerando el documento WO 06/002342.

Tabla 7. Datos farmacocinéticos (FC)

Comp. Nº	Cmax p.o. (ng/ml) ± DE	Tmax p.o. (h) ± DE	% de F (Extrap. de ABC) ± DE †
Ácido libre ABCC	208 ± 41	3,5 ± 1,7	38 ± 4
15	85 ± 43	5,0 ± 0	8 ± 3
† 3 mg/kg p.o. (volumen de dosis de 2 ml/kg); 1 mg/kg i.v. (volumen de dosis de 1 ml/kg)			

Ensayos

- 5 Los siguientes protocolos de ensayo y el/los resultado/s de los mismos que demuestran la utilidad y la eficacia del compuesto y/o los usos de la presente invención se dan a efectos ilustrativos y no pretenden ser limitantes en modo alguno.

Ensayo de inhibición de PTCE *in vitro*: Ensayo de SPA

10 Se ha usado un ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) *in vitro* para evaluar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la transferencia de ésteres de colesterol radiomarcados entre HDL y LDL. Este ensayo controla la inhibición de la transferencia de ésteres de colesterol marcados con [³H] de HDL (Amersham) a LDL biotinilado (Amersham) por una fuente de PTCE. La fuente de PTCE para este ensayo puede ser producida por células AV-12 que se han creado para expresar PTCE humana. Se transfiere el éster de colesterol radiomarcado a un tampón basado en HEPES-NaCl, después de treinta minutos de incubación, se detiene la reacción y la LDL biotinilada se une a perlas de SPA recubiertas de agente de centelleo/estreptavidina (Amersham). Se mide la señal radiactiva en un TopCounter de centelleo de 96 pocillos Packard con configuración de la ventana completamente abierta. Una disminución en la señal radiactiva de LDL en relación con el patrón indica la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de PTCE.

20 Como alternativa, se pueden usar otras fuentes de PTCE para mediar en la transferencia del éster de colesterol radiomarcado en el presente ensayo. Por ejemplo, como fuente de PTCE en el presente ensayo, se pueden usar PTCE endógena de plasma humano, PTCE de ratones que expresan PTCE humana y PTCE endógena de hámster.

En el presente ensayo, se pueden usar tampones distintos del tampón basado en HEPES-NaCl, por ejemplo, plasma humano, plasma de ratón o un tampón de Tris que sea alto en la albúmina.

25 Los expertos en la materia entenderán que, en el presente ensayo, se pueden usar otras fuentes de radiactividad para rastrear la actividad de PTCE.

Además, en el presente ensayo, se puede usar LDL radiomarcada.

Ensayo de la actividad de PTCE *in vivo*

30 Se pueden usar hámsteres dorados sirios, que expresan PTCE endógena, para evaluar la actividad de los compuestos *in vivo*. Los compuestos de ensayo se administran por vía oral a dosis de 30 mpk en un aceite de maíz al 79,5 %, ácido oleico al 20 %, vehículo Lubrafil al 0,5 % a una cepa de ratones transgénicos que expresa PTCE humana (PTCE de hembra o macho y ratones heterocigotos Apo A1 Taconic, Germantown, NY). En diversos momentos después de la dosificación, que varían de 4 h a 48 h, se puede extraer sangre/plasma. La actividad de PTCE se puede determinar mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el ensayo de actividad de PTCE *in vitro*, con la modificación de que se usa el plasma de los animales tratados como fuente de PTCE en el ensayo.

La actividad *in vivo* de ABCC de acuerdo con el presente ensayo se presenta a continuación en la Tabla 8.

Ensayo *in vivo* de lípidos plasmáticos

40 La actividad de los compuestos de la presente invención *in vivo* se puede evaluar comparando el nivel de elevación de colesterol HDL con respecto a un control mediante una cantidad dada de un compuesto en una especie animal que contiene PTCE. Los compuestos de ensayo se administran como se ha descrito anteriormente para el ensayo *in vivo* de la actividad de PTCE. En diversos momentos después de la dosificación, que varían de 4 h a 24 h, se extrae sangre. La sangre se deja coagular, y se obtiene el suero de la sangre coagulada por centrifugación. Los niveles de colesterol HDL en el suero se pueden determinar mediante procedimientos conocidos usando colesterol HDL más reactivos (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN) con un analizador químico clínico (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Lo lípidos en suero adicionales se pueden analizar mediante procedimientos enzimáticos. Los lípidos de las fracciones VLDL, LDL y HDL se analizan mediante procedimientos enzimáticos después de la precipitación o cromatografía de

exclusión por tamaño. En la siguiente Tabla 8, se resume un ejemplo de la elevación de los niveles de colesterol HDL a las 8 h de la administración de ABCC amorfo.

Tabla 8

Comp. Nº	% de inhib. de PTCE, 8 h †	% de aumento de colesterol HDL a las 8 h †
ABCC	98,6	129,7

† aceite de maíz al 79,5 %, ácido oleico al 20 %, Lubrafil al 0,5 %, dosis de 30 mpk, CETP de hembra o macho y ratones heterocigóticos Apo A1 (Taconic).

5 Uso

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de la presente invención, es decir, ABCC amorfo, solvato de ABCC, solvato de sal de ABCC y/o hidrato de ABCC en forma cristalina o una combinación de los mismos, que es capaz de aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas atribuidas a enfermedades cardiovasculares. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen, pero sin limitación: enfermedad cardíaca coronaria, apoplejías, aterosclerosis, dislipidemia, lipoproteína de alta densidad baja (HDL), hipercolesterolemia y enfermedad vascular periférica.

La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención se puede determinar según las circunstancias particulares que rodean el caso incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación: el compuesto administrado, la vía de administración, el estado en el que se encuentra el paciente y la afección patológica que se está tratando según lo determinado por el médico tratante. Una dosis diaria típica contendrá de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg/día de un compuesto de la presente invención. Las dosis diarias preferidas generalmente serán de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 600 mg/día, aún más preferentemente de aproximadamente 50 y a aproximadamente 300 mg/día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por varias vías. Preferentemente, los compuestos de la invención se formulan en forma de comprimidos, cápsulas sólidas o rellenas de gel, polvos, soluciones o suspensiones.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a uno o más vehículos, diluyentes, excipientes y sales que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Las composiciones farmacéuticas y los procedimientos para su preparación son conocidos en la técnica y los ejemplos se pueden encontrar en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy" (A. Gennaro, *et al.* eds. XIX ed. Mack Publishing Co.). Los ejemplos no limitantes de vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para dichas formulaciones incluyen los siguientes: almidón, azúcares, manitol y derivados de sílice; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinil-pirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes retardadores de la disolución tales como parafina; aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; vehículos adsorbentes tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio y estearato de magnesio, y polietilenglicoles sólidos. En una forma, la formulación farmacéutica incluye manitol, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y estearato de magnesio, y puede incluir la sustancia farmacológica, ABCC, ácido libre ABCC, hidrato de ABCC o hidrato de ABCC en forma cristalina en un intervalo del entre aproximadamente 2 y aproximadamente 21 % p/p.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto proporcionado por la presente invención. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en Berge S. M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Phar. Sci.*, 66: 1-19 (1977) y "A Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use", Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002, que se encuentran incorporados en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 5 2. Un compuesto de la reivindicación 1 que es hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que es hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina **caracterizado por** un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de CuK α ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en:
- 10 a) 7,5; 9,2; 10,7 y $15,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o
b) 7,5; 9,2; 10,7; 13,8; 15,0; 15,5 y $19,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o
c) 7,5; 9,2; 10,7; 13,8; 11,3; 15,0; 15,5; 17,7; 19,5 y $25,1 \pm 0,2$ en 2θ .
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que es hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina **caracterizado por** un espectro de RMN de estado sólido que comprende los picos relativos a adamantano ($\delta = 29,5 \text{ ppm}$) en:
- 15 a) 175,6; 168,0; 61,1; 21,2 y $18,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$; o
b) 175,6; 168,0; 145,6; 144,8; 61,1; 45,0; 21,2 y $18,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$; o
20 c) 175,6; 168,0; 145,6; 144,8; 139,9; 136,3; 61,1; 53,0; 49,8; 45,0; 21,2 y $18,2 \pm 0,2 \text{ ppm}$.
5. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catión para la sal farmacéuticamente aceptable está seleccionado de entre un sodio, potasio, magnesio, calcio, cinc o *terc*-butilamonio.
7. Una composición que comprende más del 80 % de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico, hidrato o hidrato en forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende más del 80 % de hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina.
- 30 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende más del 95 % de hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina.
- 35 10. Un compuesto que es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de solvato donde el solvato está seleccionado de entre: agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido fórmico o ácido acético.
- 40 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el solvato está en una proporción molar de entre 1:0,3 a 1:1 $\pm 0,2$ (ácido o sal:solvato).
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es solvato de hemi-etanol de sal de hemi-*terc*-butilamina de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina **caracterizado por** un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de CuK α ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en:
- 45 a) 5,5; 9,0; 14,3; 22,0 y $22,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o
b) 5,5; 9,0; 14,3; 17,5; 18,2; 19,4; 20,6; 22,0 y $22,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o
c) 5,5; 9,0; 13,2; 13,6; 14,3; 15,2; 17,5; 18,2; 19,4; 19,8; 20,6; 22,0 y $22,5 \pm 0,2$ en 2θ .
- 50 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es solvato de ácido fórmico de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina **caracterizado por** un diagrama de difracción de rayos X en polvo

obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en:

- a) 15,4; 16,9; 18,2 y $18,6 \pm 0,2$ en 2θ ; o
- b) 15,4; 15,7; 16,9; 18,2; 18,6; 19,5; 22,8; 25,7 y $25,5 \pm 0,2$ en 2θ ; o
- c) 13,0; 13,9; 15,4; 15,7; 16,9; 16,4; 18,2; 18,6; 19,5; 20,8; 22,8; 25,7 y $25,5 \pm 0,2$ en 2θ .

5 **14.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es solvato de ácido acético de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina **caracterizado por** un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en:

- a) 12,9; 15,1; 18,4; 19,4 y $20,8 \pm 0,2$ en 2θ ; o
- 10 b) 12,9; 13,8; 15,1; 16,4; 17,8; 18,4; 19,4; 20,1 y $20,8 \pm 0,2$ en 2θ ; o
- c) 11,0; 12,9; 13,8; 15,1; 15,6; 16,4; 17,8; 18,4; 19,4; 20,1; 20,8 y $21,7 \pm 0,2$ en 2θ .

15 **15.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es solvato de isopropanol de sal de *tert*-butilamina de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina **caracterizado por** un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) que comprende picos en:

- a) 5,6; 11,3; 12,6 y $17,9, \pm 0,2$ en 2θ ; o
- b) 5,6; 8,0; 11,3; 12,6; 17,9; 20,4 y $24,1, \pm 0,2$ en 2θ .

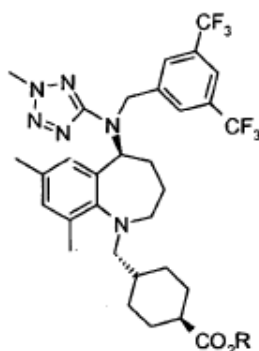
20 **16.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y al menos uno de entre un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende hidrato de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico en forma cristalina.

25 **18.** Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en terapia.

19. Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

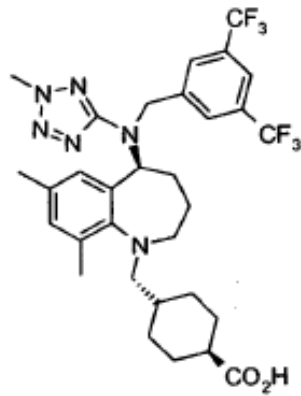
30 **20.** Un procedimiento de preparación de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzacepin-1-il]metil]-ciclohexanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento que comprende la desesterificación de un compuesto de fórmula II:



II;

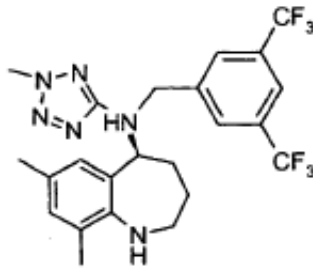
en la que R está seleccionado de entre un alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o alquilfenilo C_{1-5} para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35



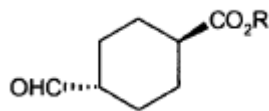
I.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 que comprende además: condensar un compuesto de fórmula III:



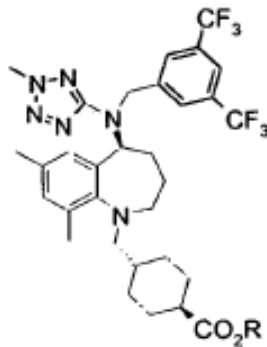
III

5 con



para proporcionar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto que tiene una estructura ilustrada a continuación:



II

10 en la que R está seleccionado de entre: alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo-C₃₋₆, fenilo o alquilfenilo C₁₋₅.