

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 865**

51 Int. Cl.:

**C07D 255/04** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**C07D 271/06** (2006.01)

**C07C 281/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2006 E 06824965 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 1948624**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de venzo[E][1,2,4]triazepina-2-ona**

30 Prioridad:

**16.09.2005 US 717658 P**

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

**14.02.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**ABDEL-MAGID, AHMED F.;  
ANZALONE, LUIGI;  
COHEN, JUDITH;  
MEHRMAN, STEVEN y  
VILLANI, FRANK**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 442 865 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

Procedimiento para la preparación de derivados de venzo[E][1,2,4]triazepina-2-ona

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosos procedimientos para la preparación de derivados de benzotriazepina que son útiles como ligandos de receptores de gastrina y colecistoquinina.

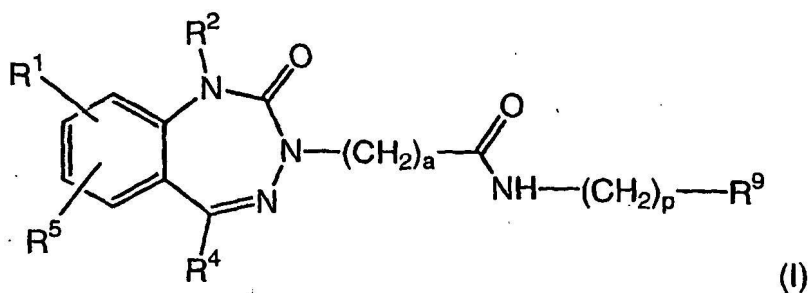
10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La publicación PCT WO 2003/041714 desvela derivados de benzotriazepina útiles como ligandos de receptores de gastrina y colecistoquinina. La publicación PCT WO 2003/041714 desvela adicionalmente un procedimiento para la preparación de los derivados de benzotriazepina. Este procedimiento implica, sin embargo, una lenta etapa de reacción y requiere el uso de acetato de etilhidracina en exceso (un reactivo caro), que hace desventajoso el procedimiento desvelado para producción a gran escala / comercial.

El procedimiento de la presente invención es ventajoso con respecto al procedimiento de la técnica anterior que usa cantidades más pequeñas de reactante de acetato de etilhidracina y/o que requiere tiempos de reacción más cortos.

20 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en la que

$R^1$  y  $R^5$  son independientemente H, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )oxi, tio, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )tio, carboxi, carboxi(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), formilo, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )carbonilo, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )oxicarbonilo, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )carboniloxi, nitro, trihalometilo, hidroxilo, hidroxilo(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), amino, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )amino, di(alquil  $C_1$  a  $C_6$ )amino, aminocarbonilo, halógeno, halo(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), aminosulfonilo, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )sulfonilamino, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )aminocarbonilo, di(alquil  $C_1$  a  $C_6$ )aminocarbonilo, [*N-Z*](alquil  $C_1$  a  $C_6$ )carbonilamino, formiloxi, formamido, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )aminosulfonilo, di(alquil  $C_1$  a  $C_6$ )aminosulfonilo o [*N-Z*](alquil  $C_1$  a  $C_6$ )sulfonilamino; o  $R^1$  y  $R^5$  forman juntos un grupo metilendioxi; a condición de que  $R^1$  y  $R^5$  estén unidos a átomos de carbono adyacentes;

$Z$  es H, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , t-butoxicarbonilo, acetilo, benzoílo o bencilo;

$R^2$  es H o un grupo hidrocarbilo  $C_1$  a  $C_{18}$  opcionalmente sustituido en el que hasta tres átomos de C pueden sustituirse opcionalmente con átomos de N, O y/o S;

alternativamente,  $R^2$  es  $-(CH_2)_s-C(O)-(CH_2)_t-R^8$

en la que s es 0, 1, 2 ó 3;

t es 0, 1, 2 ó 3;

$R^8$  está seleccionado de H, OH, alquilo  $C_1$  a  $C_{12}$ , (alquil  $C_1$  a  $C_{12}$ )oxi, cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{12}$ , fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazolilo, furanilo, tienilo, furazanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazinilo, indolilo, indolinilo, idoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo o tiofanilo;

(todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )oxi, tio, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )tio, carboxi, carboxi(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), formilo, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )carbonilo, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )oxicarbonilo, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )carboniloxi, nitro, trihalometilo, hidroxilo, hidroxilo(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), amino, (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )amino, di(alquil  $C_1$  a  $C_6$ )amino, aminocarbonilo; halógeno, halo(alquil  $C_1$  a  $C_6$ )aminosulfonilo o (alquil  $C_1$  a  $C_6$ )sulfonilamino);

$R^4$  es un grupo hidrocarbilo  $C_1$  a  $C_{18}$  opcionalmente sustituido en el que hasta tres átomos de C pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de N, O y/o S;

alternativamente,  $R^4$  es  $-(CH_2)_q-T-R^{10}$ ;

en la que q es 0, 1, 2 ó 3;

T es un enlace, O, S, NH o N(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ); a condición de que cuando T sea O, S, NH o N(alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), entonces q es 1, 2 ó 3;

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>12</sub>, fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirizadino, pirimidinilo, triazolilo, furanilo, tienilo, furazanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazinilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo o tioazilo;

(todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, (cicloalquil C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>)oxi, tio, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)tio, carboxi, carboxi(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), formilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carboniloxi, nitro, trihalometilo, hidroxi, hidroxi(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), amino, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, aminocarbonilo, halógeno, halo(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilamino o ciano);

con la condición de que R<sup>10</sup> no sea fenilo o fenilo sustituido cuando q sea 0 y T sea un enlace;

con tal que cuando R<sup>2</sup> sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> entonces R<sup>4</sup> no sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-T-R<sup>10</sup>; además con tal que cuando R<sup>4</sup> sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-T-R<sup>10</sup> entonces R<sup>2</sup> no sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>;

a es 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo, naftilo, piridilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolinilo, isoindolinilo, indolilo, isoindolilo, 2-piridonilo;

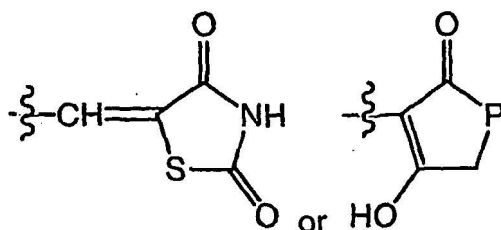
todos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados de -L-Q;

en la que L es un enlace o un grupo de fórmula -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>v</sub>-Y-(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>w</sub>;

en la que c y w son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

Y es un enlace, -CR<sup>15</sup>=CR<sup>16</sup>, fenilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isoxazolono, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o piridazilo;

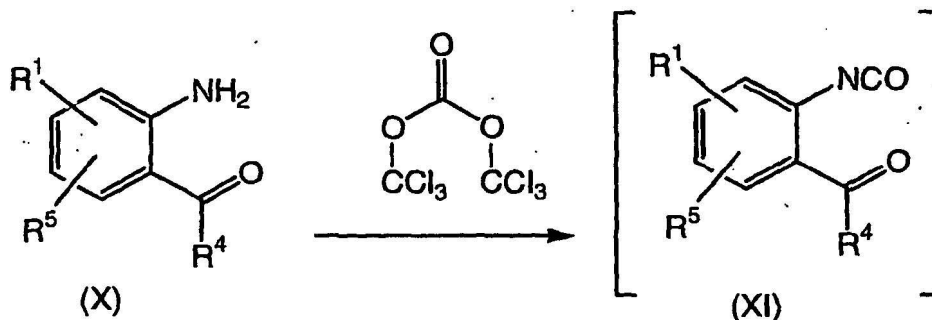
Q es H, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxi, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, tio, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)tio, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)tio, carboxi, carboxi(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), carboxi(alqueno C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), [N-Z]carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxi, formilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carboniloxi, nitro, trihalometilo, hidroxi, amino, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, aminocarbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonil(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, halógeno, halo(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), sulfamoilo, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilamino, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilaminocarbonilo, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilo, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilo, tetrazolilo, [N-Z]tetrazolilamino, ciano, amidino, amidinotio, SO<sub>3</sub>H, formiloxi, formamido, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfamoilo, di(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfamoilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilaminosulfonilo, 5-oxo-2,5-dihidro[1,2,4]oxadiazolilo, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilamino, tetrazolil(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)tio, [N-Z]tetrazolil(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazolilo, 5-oxo-1,2-dihidro[1,2,4]triazolilo, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino o un grupo de fórmula



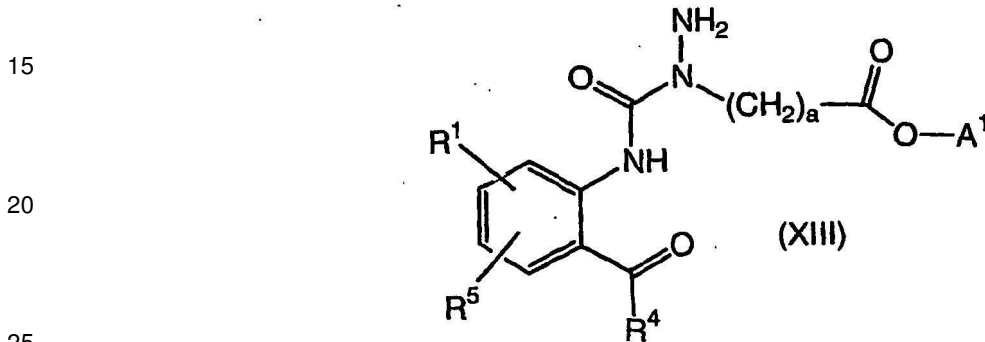
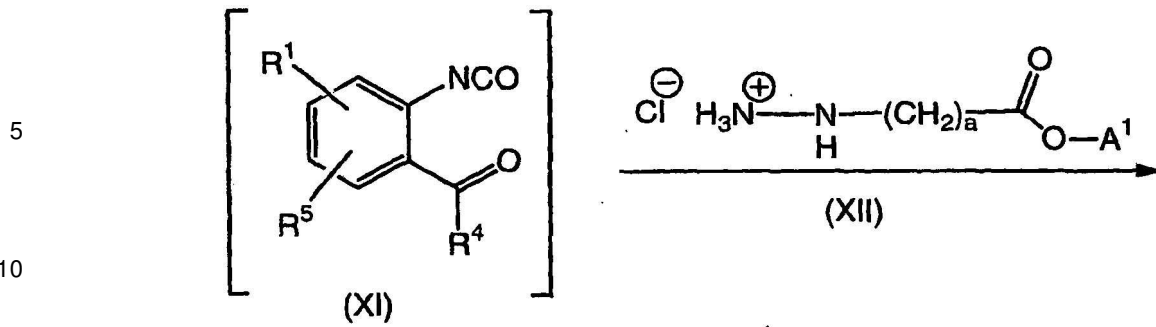
en la que P es O, S o NR<sup>19</sup>.

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; y R<sup>16</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> o acetilamino;

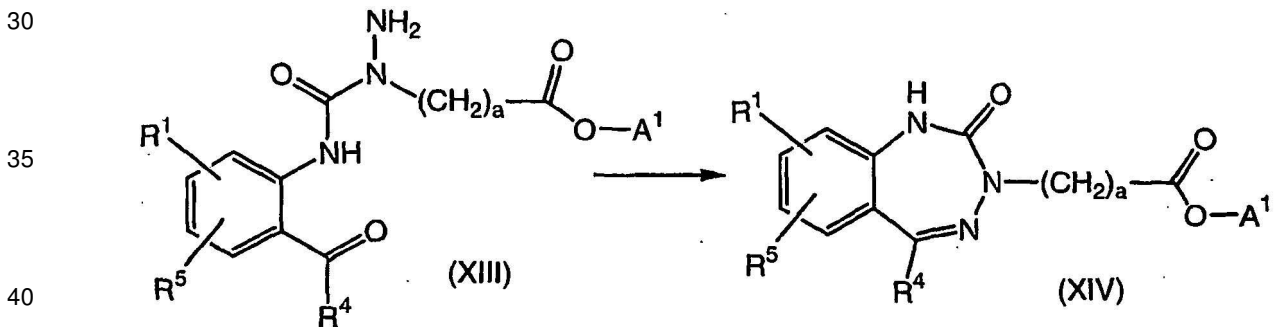
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende



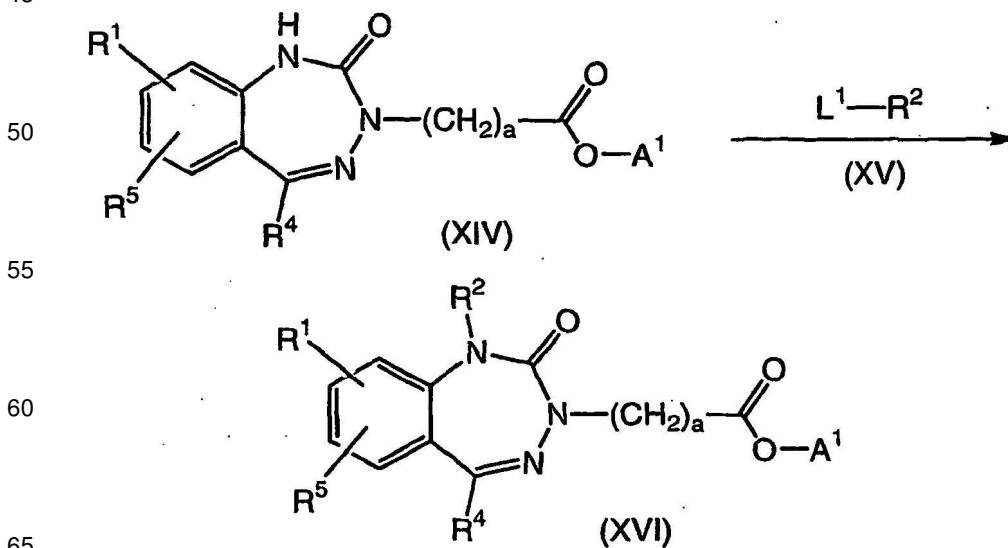
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X), con fosgeno o un equivalente de fosgeno; en presencia de una base orgánica; en un disolvente orgánico aprótico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI);



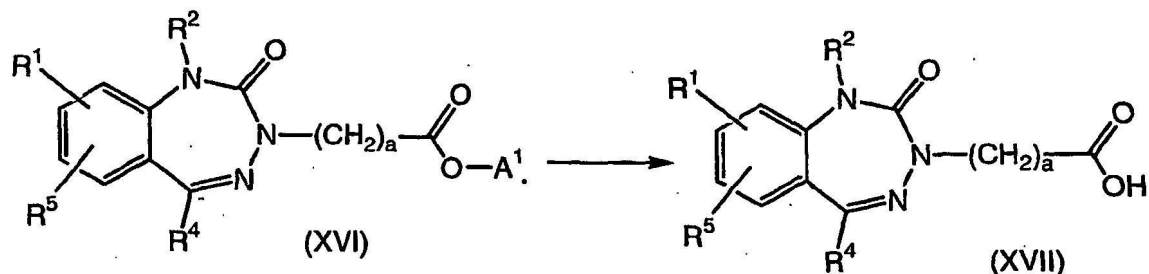
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI), con un compuesto de fórmula (XII), en la que A<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; en presencia de una base orgánica; en un disolvente orgánico aprótico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIII);



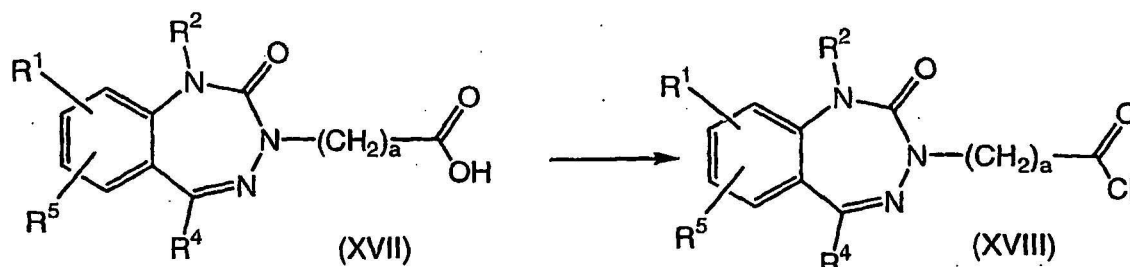
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un ácido; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIV);



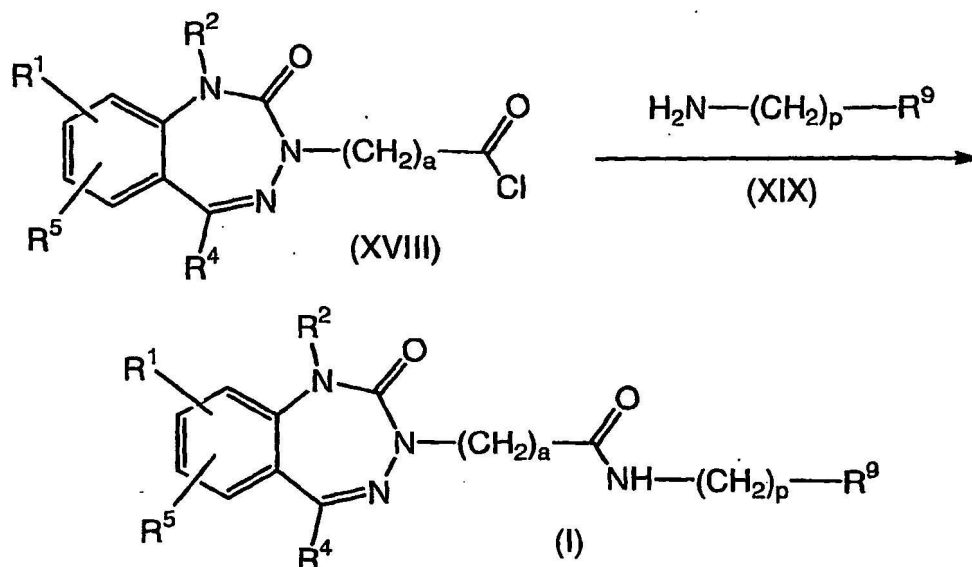
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV), en la que  $L^1$  es un grupo saliente adecuado; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; a condición de que cuando el grupo saliente sea cloro, éste presente una fuente de yoduro; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVI);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) con una base acuosa dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVII);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un agente de cloración; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVIII);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX); en presencia de una base orgánica; en un disolvente orgánico aprótico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Is)

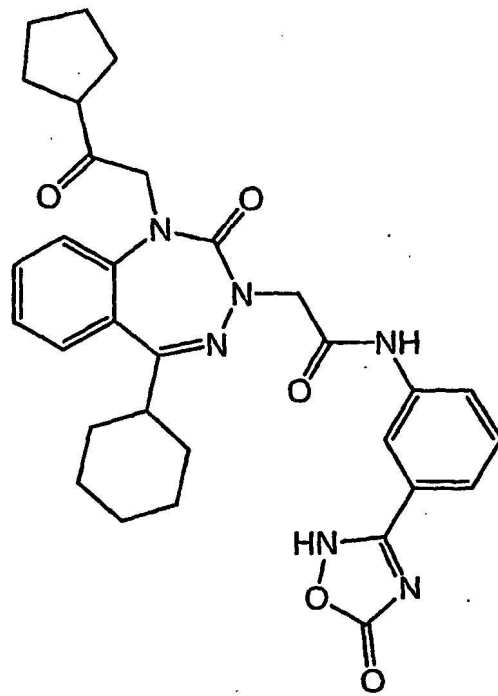
5

10

15

20

25



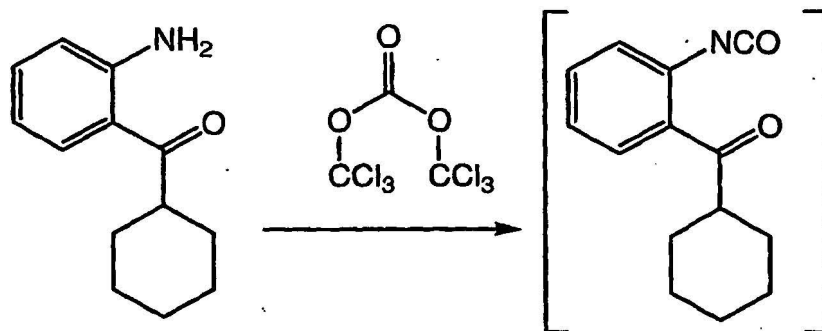
(Is)

también conocido como 2-[5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-N-[3-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

30

35

40

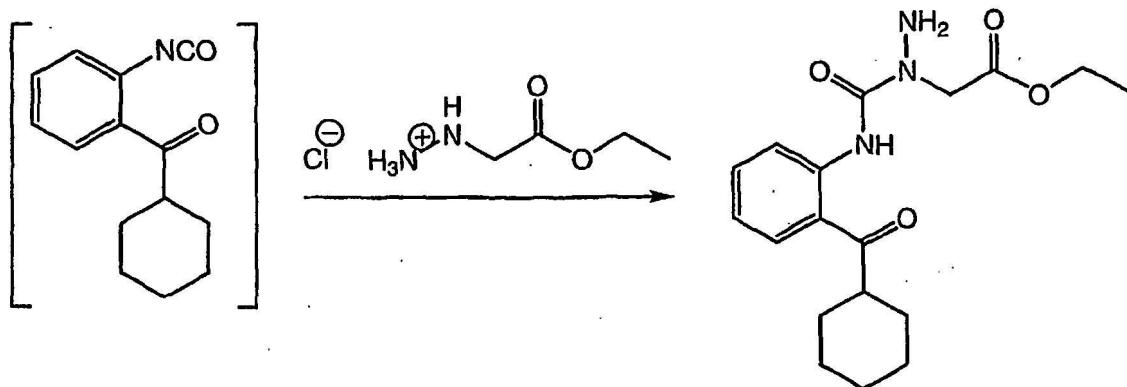


45

hacer reaccionar (2-amino-fenil)-ciclohexil-metanona con fosgeno o un equivalente de fosgeno; en presencia de una base orgánica; en un disolvente orgánico aprótico; dando ciclohexil-(2-isocianato-fenil)-metanona;

50

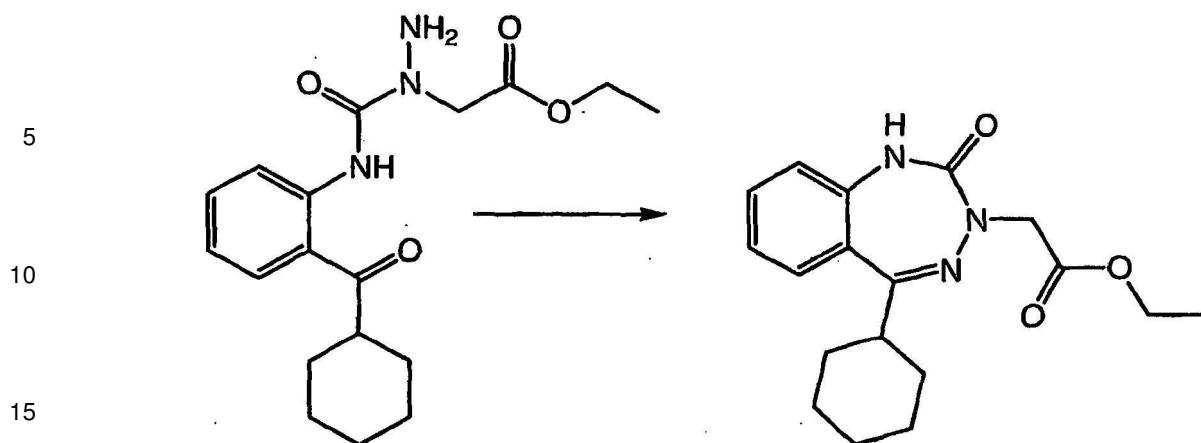
55



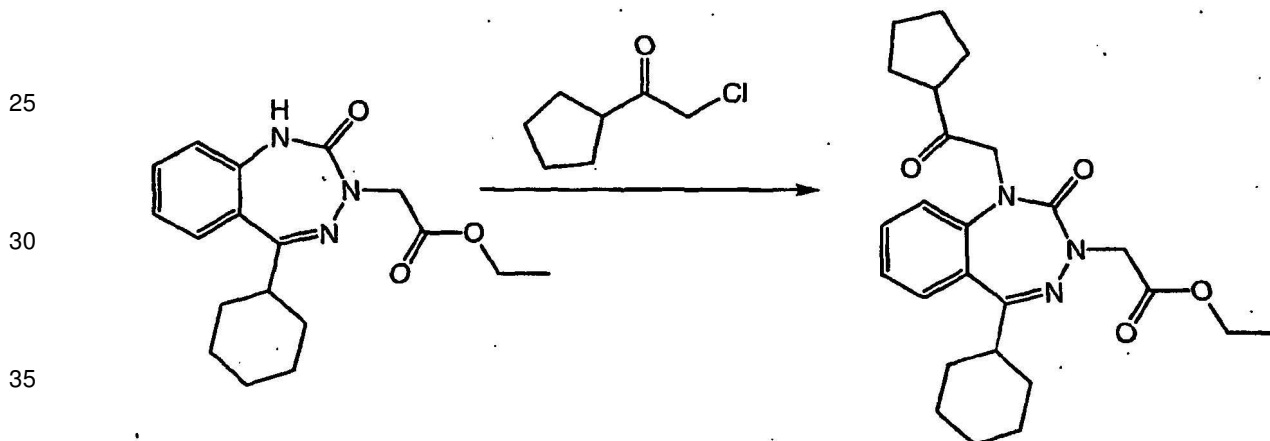
60

hacer reaccionar la ciclohexil-(2-isocianato-fenil)-metanona con clorhidrato de acetato de etilhidracina; en presencia de una base orgánica; en un disolvente orgánico aprótico; dando éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonil)-fenil]-amino]-carbonil]-hidrazino]-acético;

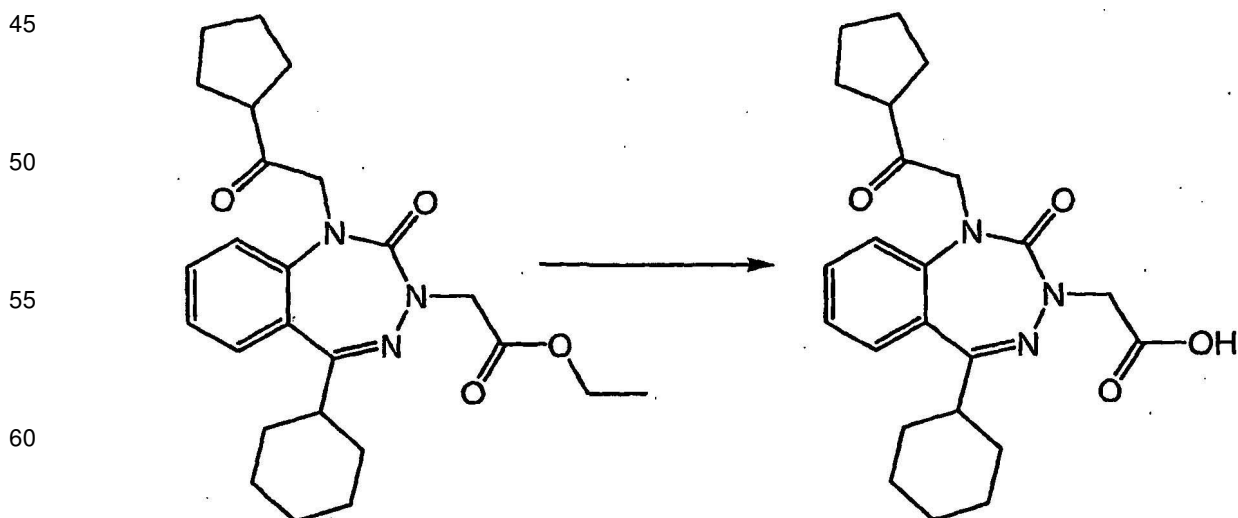
65



20 hacer reaccionar el éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonil)-fenil]-amino]-carbonil]-hidrazino]-acético con un ácido; en un disolvente orgánico; dando éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético;

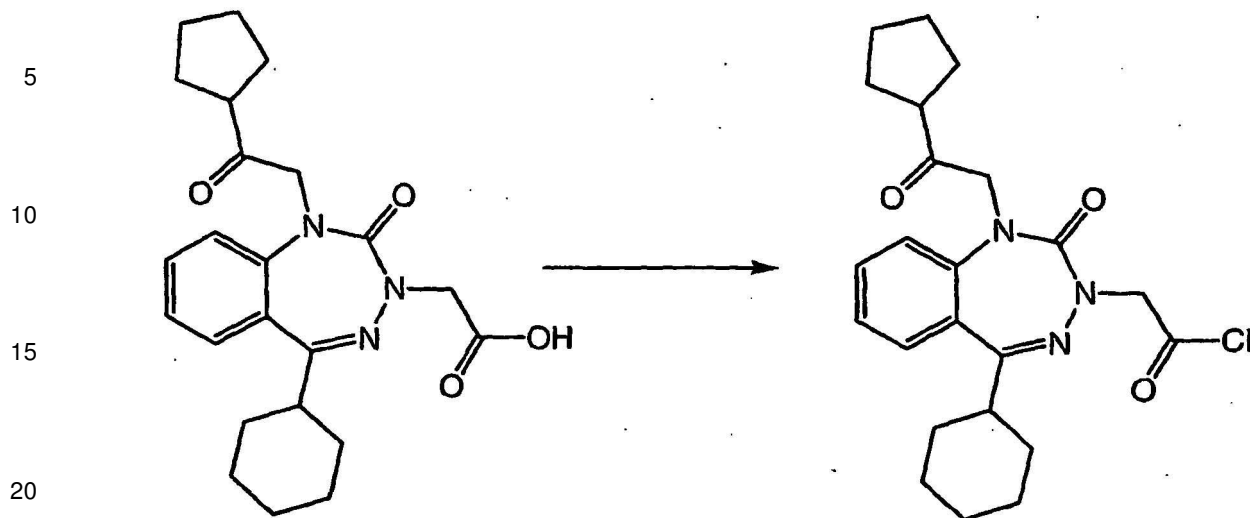


40 hacer reaccionar el éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético con 2-cloro-1-ciclopentil-etanona; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; en presencia de una fuente de yoduro; dando éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético;

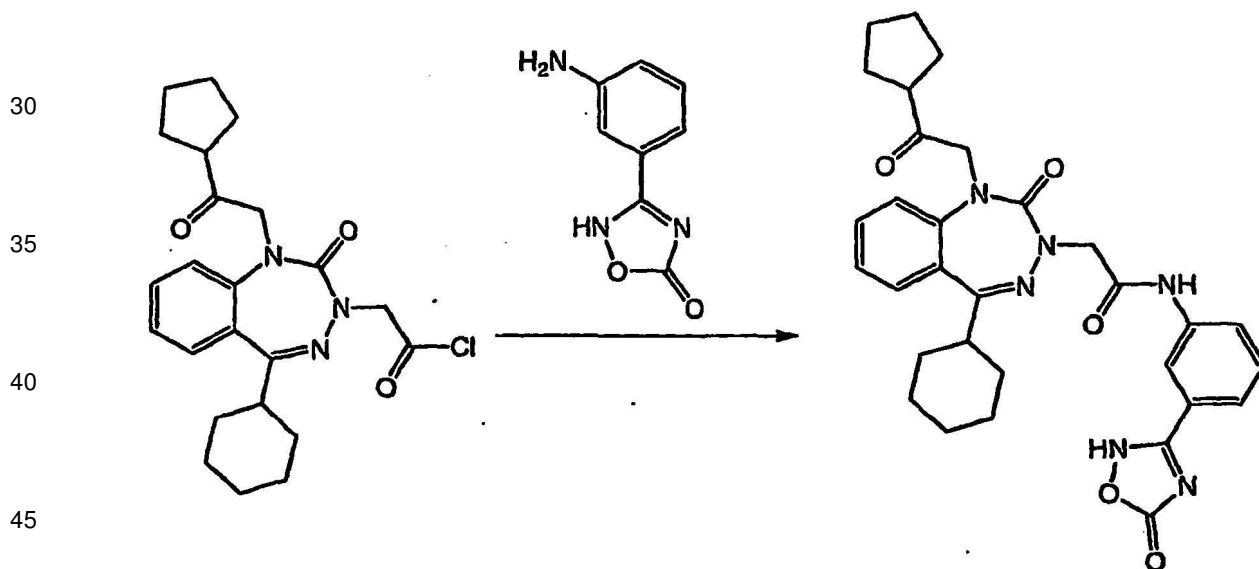


65 hacer reaccionar el éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético con una base acuosa; dando ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-

1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético;



25 hacer reaccionar el ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético con un agente de cloración; en un disolvente orgánico; dando cloruro de [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acetilo;



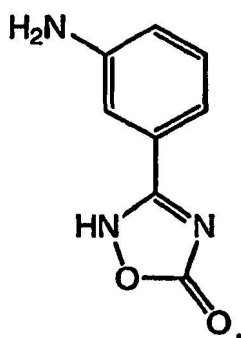
50 hacer reaccionar el cloruro de [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acetilo con 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; en un disolvente orgánico aprótico; dando 2-[5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-N-[3-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida, el compuesto de fórmula (Is).

55 La presente solicitud se refiere adicionalmente a procedimientos para la preparación de productos intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), más específicamente, compuestos de fórmula (XIII), compuestos de fórmula (XIV) y compuestos de fórmula (XVI), como se describe en lo sucesivo.

60 La presente solicitud se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (XIII) como se define en lo sucesivo. En una realización, el compuesto de fórmula (XIII) es éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonil)-fenil]-amino]-carbonil]-hidrazino]-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 La presente solicitud se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, un compuesto de fórmula





La presente solicitud se refiere adicionalmente a un producto preparado según cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

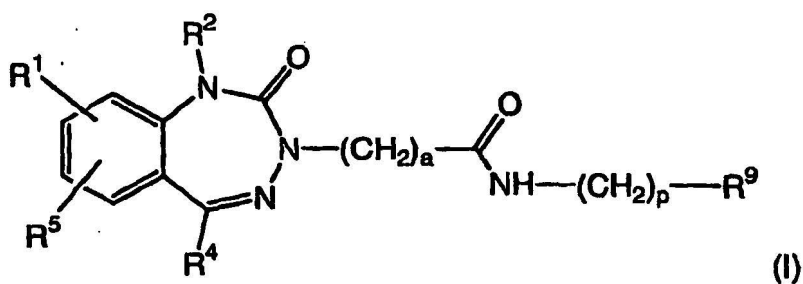
Ilustrativo de la solicitud es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado según el procedimiento descrito en el presente documento. Una ilustración de la solicitud es una composición farmacéutica preparada mezclando el producto preparado según el procedimiento descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la solicitud está un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado según el procedimiento descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se desvelan procedimientos para tratar un trastorno mediado por un receptor de gastrina y/o colecistoquinina (seleccionado del grupo que consiste en úlceras gastrointestinales, dispepsia, esofagitis por reflujo (enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), tanto erosiva como no erosiva), síndrome de Zollinger-Ellison, esófago de Barrett (metaplasia intestinal especializada del esófago distal), hiperplasia de células ECL, hipersecreción de rebote (tras el cese de terapia antisecretora), pólipos gástricos derivados de ECL, cánceres del tubo GI, más particularmente en el estómago, esófago y áreas colorrectales, además de tumores encontrados en otros órganos tales como el páncreas, pulmón (carcinomas de pulmón de células pequeñas) y tiroides (tumores medulares tiroideos), ansiedad y potenciación de analgesia inducida por opiáceos) que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Otro ejemplo de la solicitud es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con un receptor de gastrina y/o colecistoquinina, como se ha desvelado en el presente documento, en un sujeto en necesidad del mismo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

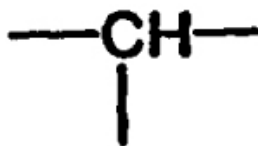
La presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (X)



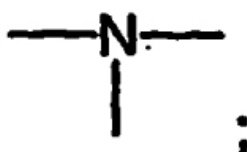
en la que  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $a$  y  $R^9$  son como se han definido en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I) son derivados de benzotriazepina útiles para el tratamiento de trastornos mediados por receptor de gastrina y colecistoquinina, como se ha desvelado en la publicación PCT WO 2003/041714.

El término "hidrocarbilo" se usa en el presente documento para referirse a grupos monovalentes que consisten en carbono e hidrógeno. Grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo (en formas tanto de cadena lineal como ramificada), cicloalquilo (que incluyen grupos policicloalquilo tales como biciclooctilo y adamantilo), grupos cicloalquenilo y arilo, y combinación de los anteriores, tales como grupos alquilcicloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, cicloalquilarilo y cicloalquenilarilo.

Si se hace referencia a un átomo de carbono de un grupo hidrocarbilo que está sustituido con un átomo de N, O o S, lo que está previsto es que



esté sustituido con



o que -CH<sub>2</sub>- esté sustituido con -O- o -S-.

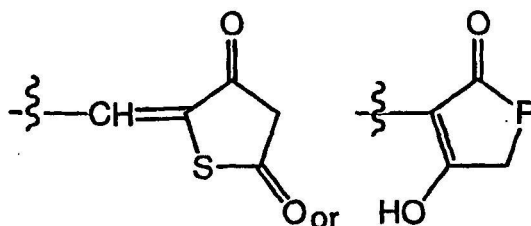
20 Si se hace referencia a un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, el grupo hidrocarbilo está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados de L-Q en la que:

L es un enlace o un grupo de fórmula -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>v</sub>-Y-(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>w</sub>;

en la que v y w son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

25 Y es un enlace, -CR<sup>15</sup>=R<sup>16</sup>-, fenilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isoxazonilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tidiazolilo, piridilo o piridazilo;

30 Q es H, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxi, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, tio, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)tio, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)tio, carboxi, carboxi(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), carboxi(alquenilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), [N-Z]carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxi, formilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carboniloxi, nitro, trihalometilo, hidroxilo, amino, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, aminocarbonilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilamino, cicloalquilo C<sub>5</sub> a C<sub>8</sub>, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonil(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, halógeno, halo(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), sulfamoilo, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilamino, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilaminocarbonilo, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfonilo, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfinilo, tetrazolilo, [N-Z]tetrazolilamino, ciano, amidino, amidinotio, SO<sub>3</sub>H, formiloxi, formamido, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfamoilo, di(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)sulfamoilo, (alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilaminosulfonilo, 5-oxo-2,5-dihidro[1,2,4]oxadiazolilo, carboxi(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)carbonilamino, tetrazolil(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), tio, [N-Z]tetrazolil(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]tidiazolilo, 5-oxo-1,2-dihidro[1,2,4]triazolilo, [N-Z](alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino, o un grupo de fórmula

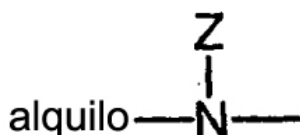


50 en la que P es O, S o NR<sup>19</sup>; y Z es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, t-butoxicarbonilo, acetilo, benzoilo o bencilo;

R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; y

R<sup>16</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> o acetilamino.

55 El prefijo [N-Z] se refiere a posibles sustituciones de un grupo amino en el siguiente compuesto o nombre de sustituyente. Por ejemplo, [N-Z]alquilamino se refiere a grupos de la forma



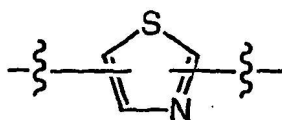
65 Similarmente, [N-Z]tetrazolilamino, en la que Z es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, incluye grupos tales como tetrazolil([N-metil]amino y tetrazolil[N-etil]amino. Por supuesto, cuando Z es H, no está presente sustitución.

El término “**halógeno**” o “**halo**” se usa en el presente documento para referirse a cualquier flúor, cloro, bromo o yodo. Lo más normalmente, sin embargo, sustituyentes de halógeno en los compuestos de la invención son sustituyentes cloro y flúor. Grupos tales como halo(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) incluye grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> mono-, di- o tri-halo sustituidos. Además, la sustitución de halo puede ser en cualquier posición en la cadena de alquilo.

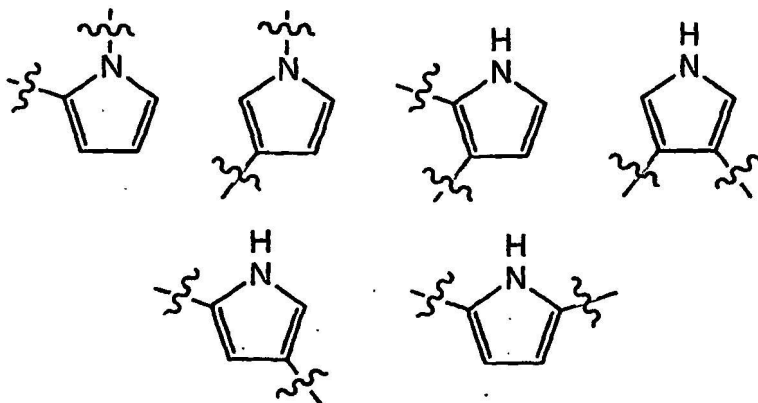
El término “**alquilo**” se usa en el presente documento para referirse a formas tanto de cadena lineal como ramificada. Además, la cadena de alquilo puede incluir múltiples enlaces. De ahí que el término “alquilo” también englobe grupos alquenilo y alquinilo. Asimismo, el término “**cicloalquilo**” también engloba grupos cicloalquenilo. Preferentemente, grupos alquilo y cicloalquilo como se usa en la presente invención no contienen múltiples enlaces. Si se prefieren grupos alquenilo, éstos se especifican como grupos alquenilo. Sin embargo, referencia específica a grupos alquenilo no debe interpretarse como cualquier limitación a la definición de grupos alquilo descritos anteriormente.

Donde se hace referencia a grupos **dialquilo** [por ejemplo, grupos di(alquil C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)amino], se entiende que los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

En aras de la simplicidad, los términos que se usan normalmente para referirse a grupos monovalentes (tales como “alquilo” o “fenilo”) también se usan en el presente documento para referirse a grupos de puente divalentes, que se forman a partir del grupo monovalente correspondiente por pérdida de un átomo de hidrógeno. Si tal término se refiere a un grupo monovalente a o a un grupo divalente será evidente del contexto. Por ejemplo, cuando L es - (CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>v</sub>-Y-(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>w</sub>-, es evidente que Y debe ser un grupo divalente. Así, si Y se define como tiazolilo, por ejemplo, esto se refiere a un grupo divalente que tiene la estructura



Si, como en este ejemplo, se forma un grupo de puente divalente a partir de un resto cíclico, los enlaces de unión pueden estar sobre cualquier átomo de anillo adecuado, sometido a las reglas normales de valencia. Por consiguiente, a modo de otro ejemplo, el término pirrolilo en la definición de Y incluye todos los siguientes grupos:



Si un grupo particular está “sustituido”, ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término “independientemente” significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas facilitadas en el presente documento no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que, tanto si el término “aproximadamente” se usa explícitamente como si no, cada cantidad facilitada en el presente documento pretende referirse al actual valor dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en la experiencia habitual en la materia, que incluye aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “disolvente aprótico” debe significar cualquier disolvente que no dé un protón. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “grupo saliente” debe significar un átomo o grupo cargado o sin cargar, que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “grupo protector de nitrógeno” debe significar un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de la participación en una reacción y que pueda eliminarse fácilmente tras la reacción. Grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos - grupos de fórmula -C(O)O-R en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>- y similares; amidas - grupos de fórmula -C(O)-R' en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de fórmula -SO<sub>2</sub>-R'' en la que R'' es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

15 Abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

	BOC o Boc	= t-Butoxi-carbonilo
	RMN <sup>13</sup> C	= Resonancia magnética nuclear de carbono 13
	DCM	= Diclorometano
	DIPEA	= Diisopropiletilamina
20	DMAC	= N,N-Dimetilacetamida
	DMAP	= 4-N,N-Dimetilaminopiridina
	DMF	= N,N-Dimetilformamida
	DMSO	= Sulfóxido de dimetilo
	EtOAc	= EtOAc
25	EtOH	= EtOH
	RMN <sup>1</sup> H	= Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
	HPLC	= Cromatografía líquida de alta presión
	CG	= Cromatografía de gases
	MeCN	= Acetonitrilo
30	MeOH	= Metanol
	p.f.	= Punto de fusión
	MTBE	= Metil t-butil éter
	PTSA	= Ácido p-toluenosulfónico (o ácido tósico)
	TBAI	= Yoduro de tetra-n-butilamonio
35	t-BOC o Boc	= Terc-Butoxicarbonilo
	TEA	= Trietilamina
	TFA	= Ácido trifluoroacético
	THF	= Tetrahidrofurano
	CCF	= Cromatografía en capa fina

40 El término “**sujeto**”, como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objetivo de tratamiento, observación o experimento.

45 El término “**cantidad terapéuticamente eficaz**”, como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

50 Como se usa en el presente documento, el término “**composición**” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

55 La presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se describe en más detalle en el Esquema 1, a continuación.

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

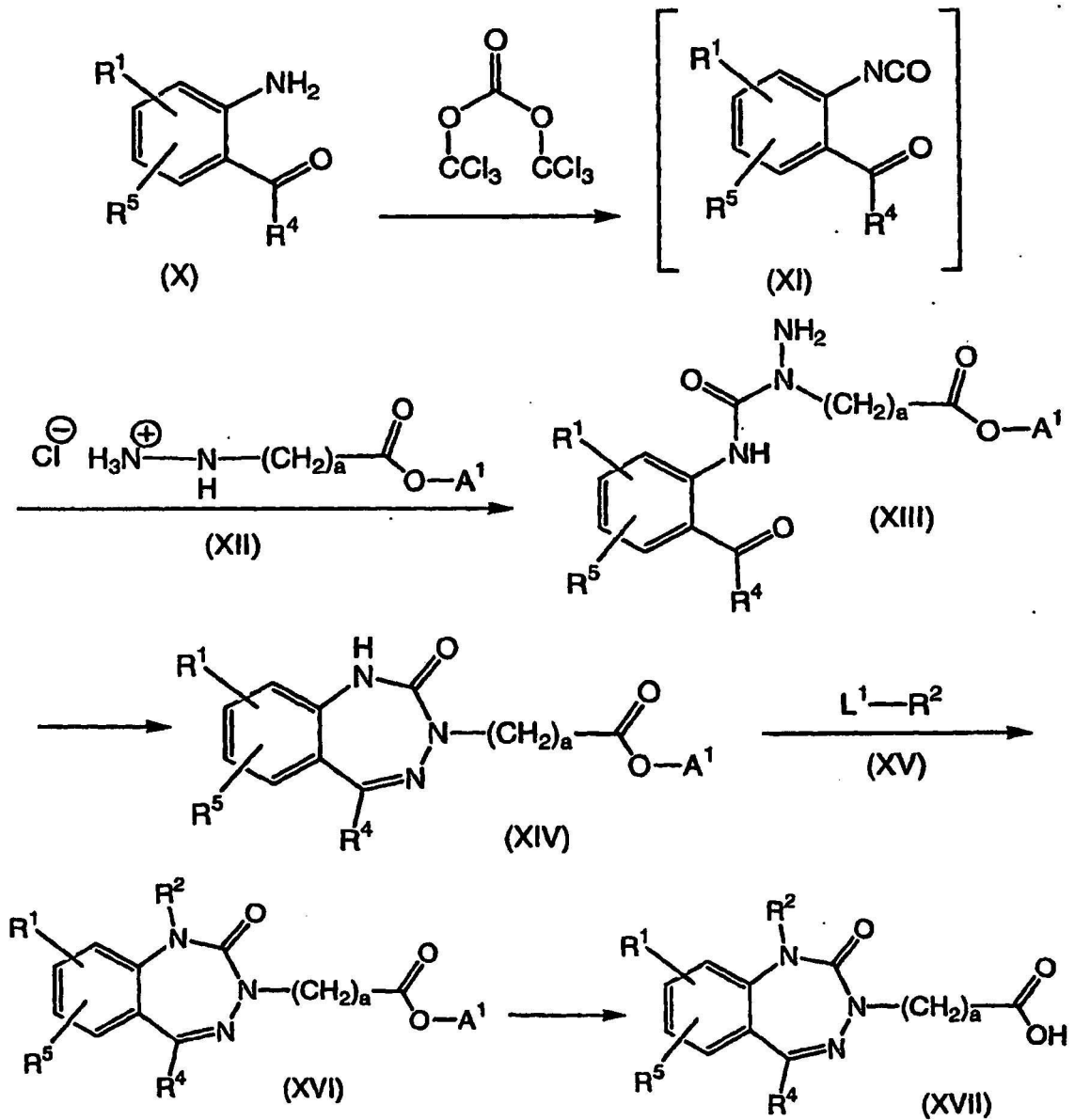
45

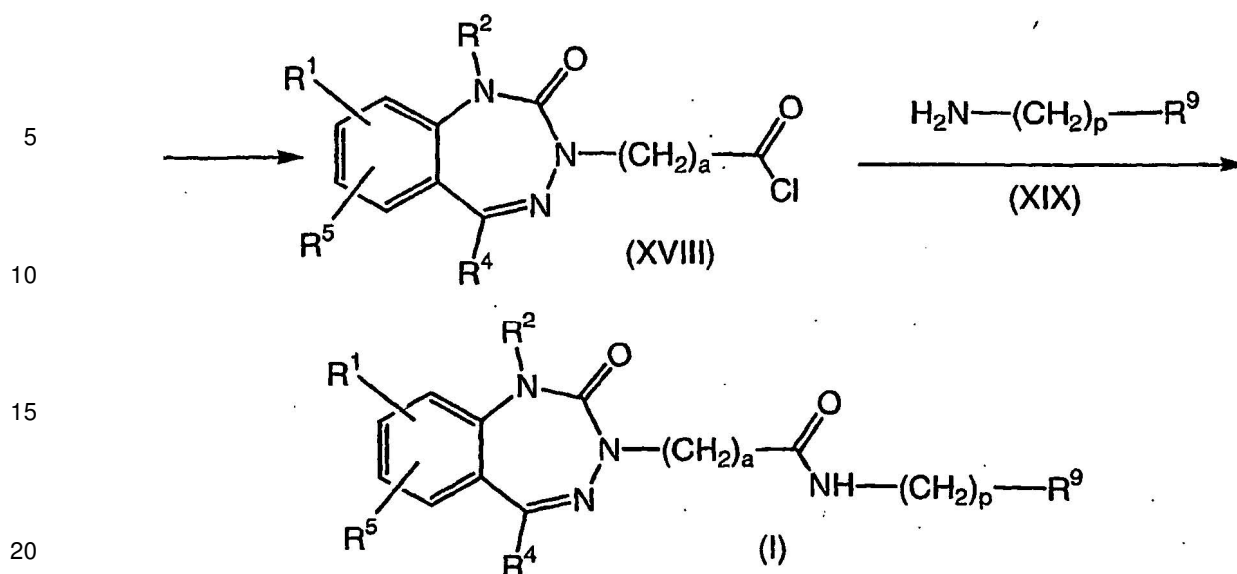
50

55

60

65





Esquema 1

25 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como difosgeno, trifosgeno (también conocido como éster ditriclorometílico de ácido carbónico), y similares, un compuesto conocido; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, y similares, preferentemente, TEA; en la que la base está preferentemente presente en una cantidad igual a aproximadamente 1 equivalente; en un disolvente orgánico aprótico tal como DCM, tolueno, THF, MTBE, y similares, preferentemente tolueno; preferentemente a una temperatura en el intervalo de -50 °C a aproximadamente temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI), que preferentemente no se aísla.

35 El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII) en la que A<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, y similares, preferentemente, TEA; en la que la base está preferentemente presente en una cantidad igual a aproximadamente 1 equivalente; en un disolvente orgánico aprótico tal como DCM, tolueno, THF, MTBE, y similares, preferentemente tolueno; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIII). Preferentemente, el compuesto de fórmula (XIII) se aísla y purifica opcionalmente según procedimientos conocidos.

45 El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un ácido tal como TFA, ácido acético, ácido fórmico, PTSA, ácido sulfúrico, y similares, preferentemente un ácido orgánico, más preferentemente TFA; en un disolvente orgánico tal como tolueno, MTBE, DCM, y similares, preferentemente tolueno; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIV). Un experto en la materia reconocerá que el ácido seleccionado también puede actuar de disolvente orgánico para la reacción.

50 El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuado de fórmula (XV) en la que L<sup>1</sup> es un grupo saliente adecuado, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como TEA, DIPEA, piridina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, y similares, preferentemente una base inorgánica, más preferentemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; en la que la base está preferentemente presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente; en un disolvente orgánico tal como THF, DMF, DMAC, y similares; a condición de que cuando el grupo saliente sea cloro, una fuente de yoduro tal como TBAI, NaI, y similares, preferentemente TBAI, esté presente; preferentemente la fuente de yoduro está presente en una cantidad igual a aproximadamente 1 equivalente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVI), que preferentemente no se aísla.

60 El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con una base acuosa tal como NaOH, KOH, y similares, según procedimientos conocidos, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVII). El compuesto de fórmula (XVII) se aísla preferentemente, según procedimientos conocidos.

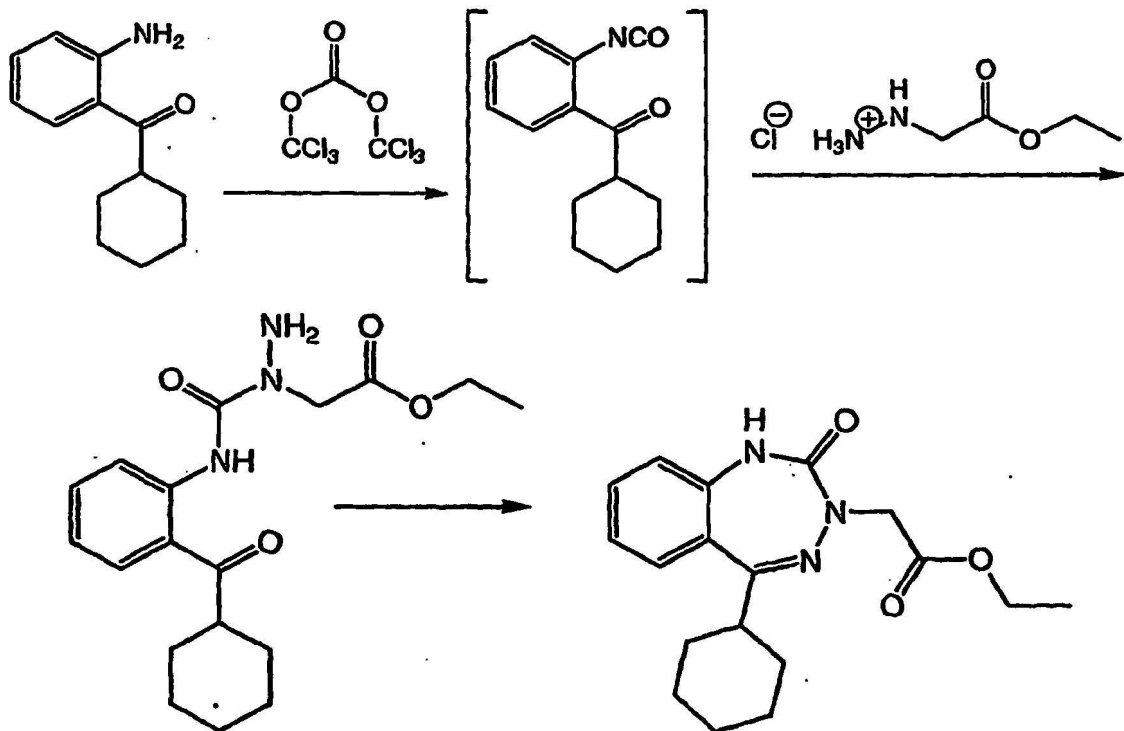
65 El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un agente de cloración adecuadamente seleccionado tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, y similares, preferentemente cloruro de tionilo; según procedimientos conocidos; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVIII).

El compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX),

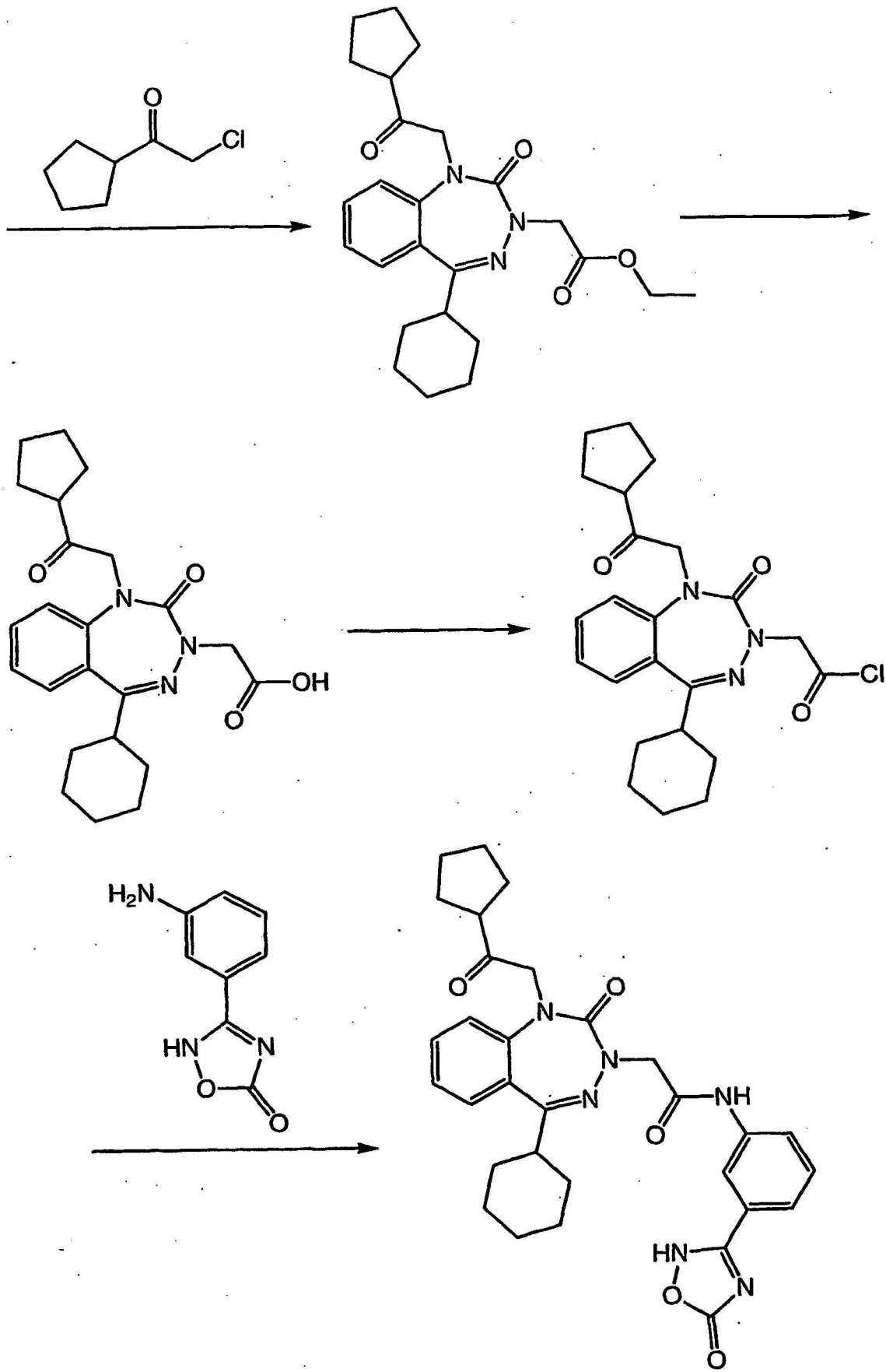
un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en la que el compuesto de fórmula (XIX) puede estar presente como una base libre o, por ejemplo, como su sal de HCl correspondiente; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, preferentemente DIPEA; en la que la base está preferentemente presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo, tolueno, THF, MTBE, y similares, preferentemente acetonitrilo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Un experto en la materia reconocerá que la transformación del ácido carboxílico en el compuesto de fórmula (XVII) dando el cloruro de ácido correspondiente en el compuesto de fórmula (XVIII) se completa preferentemente *in situ*, y el compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar entonces con el compuesto de fórmula (XIX) dentro del mismo recipiente de reacción.

La presente invención incluye un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Is) como se describe en más detalle en el Esquema 2, a continuación.



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65





## Esquema 2

5 Por consiguiente, la (2-amino-fenil)-ciclohexil-metanona, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con fosgeno, difosgeno o trifosgeno (también conocido como éster  
 10 ditriclorometílico de ácido carbónico), un compuesto conocido; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, y similares, preferentemente, TEA; en la que la base está preferentemente presente en una cantidad igual a aproximadamente 1 equivalente; en un disolvente orgánico aprótico tal como DCM, tolueno, THF, MTBE, y similares, preferentemente tolueno; preferentemente a una temperatura en el intervalo de -50 °C a aproximadamente  
 15 temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C, dando ciclohexil-(2-isocianato-fenil)-metanona, que preferentemente no se aísla.

La ciclohexil-(2-isocianato-fenil)-metanona se hace reaccionar con clorhidrato de acetato de etilhidracina, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, y similares, preferentemente, TEA; en la que la base está preferentemente presente en una cantidad igual a aproximadamente 1 equivalente; en un disolvente orgánico aprótico tal como DCM, tolueno, THF, MTBE, y similares, preferentemente tolueno; dando éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonil)-fenil]-amino]-carbonil]-hidrazino]-acético, que preferentemente se aísla y opcionalmente se purifica según procedimientos conocidos.

20 El éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonil)-fenil]-amino]-carbonil]-hidrazino]-acético se hace reaccionar con un ácido tal como TFA, ácido acético, ácido fórmico, PTSA, ácido sulfúrico, y similares, preferentemente un ácido orgánico, más preferentemente, TFA; en un disolvente orgánico tal como tolueno, MTBE, DCM, y similares, preferentemente tolueno; dando éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético. Un experto en la materia reconocerá que el ácido seleccionado también puede actuar de disolvente orgánico para la reacción.

El éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético se hace reaccionar con 2-cloro-1-ciclopentil-etanona, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como TEA, DIPEA, piridina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, y similares, preferentemente una base inorgánica, más preferentemente, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; en la que la base está preferentemente presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente; en un disolvente orgánico tal como THF, DMF, DMAC, y similares; a condición de que cuando el grupo saliente sea cloro esté presente una fuente de yoduro tal como TBAI, NaI, y similares, preferentemente TBAI; preferentemente, la fuente de yoduro está presente en una cantidad igual a aproximadamente 1 equivalente; dando éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético, que preferentemente no se aísla.

40 El éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético se hace reaccionar con una base acuosa tal como NaOH, KOH, y similares, según procedimientos conocidos, dando ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético, que se aísla preferentemente, según procedimientos conocidos.

45 El ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético se hace reaccionar con un agente de cloración adecuadamente seleccionado tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, y similares, preferentemente cloruro de tionilo; según procedimientos conocidos; dando cloruro de [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acetilo.

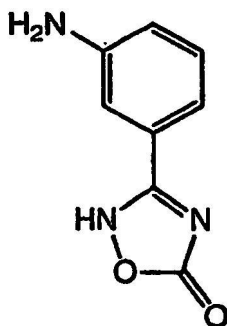
50 El cloruro de [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acetilo se hace reaccionar con 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en el que la 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona puede estar presente como una base libre o, por ejemplo, como su sal de HCl correspondiente; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, preferentemente DIPEA; en el que la base está preferentemente presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo, tolueno, THF, MTBE, y similares, preferentemente acetonitrilo; dando la 2-[5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-N-[3-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida, el compuesto de fórmula (Is).

60 Preferentemente, el ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético se hace reaccionar con cloruro de tionilo *in situ*, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, THF, MTBE, y similares, preferentemente acetonitrilo; y luego se hace reaccionar con 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como su sal de HCl correspondiente, en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, preferentemente DIPEA; en el que la base está preferentemente presente en una cantidad superior a o igual a aproximadamente 2 equivalentes; en el mismo disolvente orgánico; dando la 2-[5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-N-[3-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida, el compuesto de fórmula (Is).

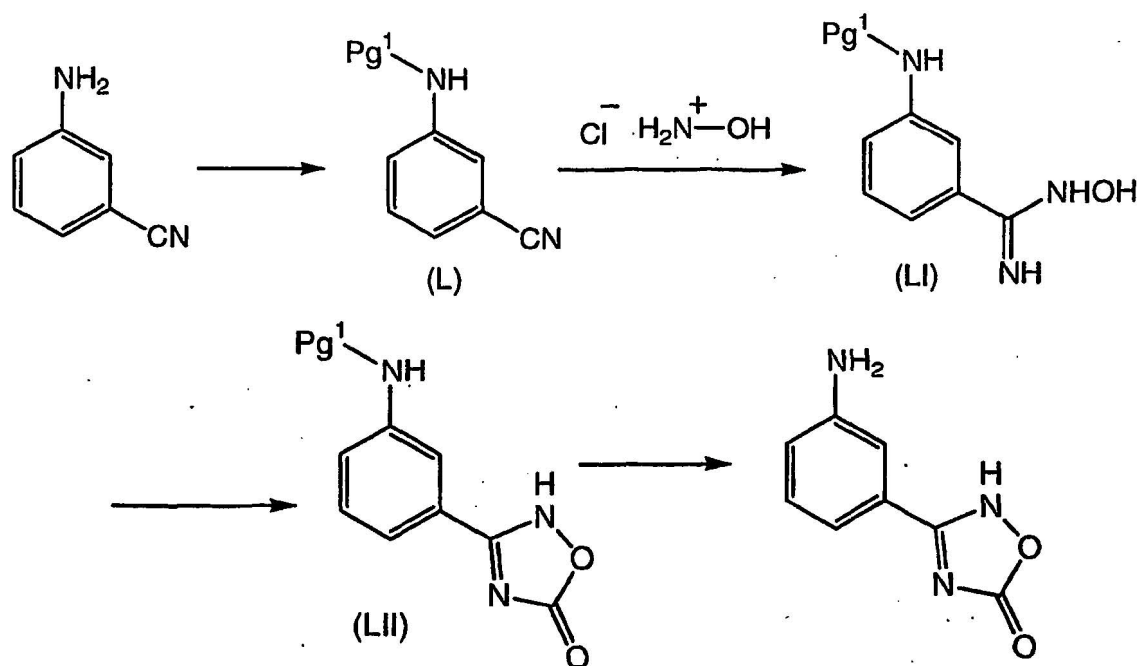
65

Un experto en la materia reconocerá que en la reacción del compuesto de fórmula (XI) con fosgeno o una fuente de fosgeno, grupos sustituyentes que terminan con una fuente de protones tales como OH, SH, NH, NH<sub>2</sub>, y similares, se protegen preferentemente y luego se desprotegen en un momento posterior para prevenir subproductos y reacciones secundarias con estos grupos.

La presente solicitud se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, un compuesto de fórmula



como se describe en más detalle en los ejemplos que siguen en el presente documento. Brevemente, la 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona puede prepararse según el procedimiento explicado resumidamente en el Esquema 3, a continuación.



Esquema 3

Por consiguiente, 2-amino-benzonitrilo, un compuesto conocido, se protege, según procedimientos conocidos, dando el compuesto correspondiente de fórmula (L) en la que Pg<sup>1</sup> es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como BOC.

El compuesto de fórmula (L) se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina, un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como un alcohol, preferentemente etanol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (LI).

El compuesto de fórmula (LI) se hace reaccionar con 1,1-carbonildiimidazol, un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como THF, dando el compuesto correspondiente de fórmula (LII).

El compuesto de fórmula (LII) se desprotege según procedimientos conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar con un ácido tal como HCl, y similares, dando 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, como su sal correspondiente.

Si los compuestos según la presente invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden, por consiguiente, existir

como enantiómeros. Si los compuestos poseen dos o más centros quirales, adicionalmente pueden existir como diaestereómeros. Debe entenderse que todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, si el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 90%, más preferentemente todavía a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 95%, más preferentemente todavía a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferentemente a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 99%. Similarmente, si el compuesto está presente como un diaestereómero, el diaestereómero está presente a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 90%, más preferentemente todavía a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 95%, más preferentemente todavía a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferentemente a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 99%.

Un experto en la materia reconocerá que si una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o disolvente sistemas, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolvente.

Si los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes por técnicas convencionales tales como formación de pares diaestereoméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diaestereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la materia.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a “**sales farmacéuticamente aceptables**” no tóxicas. Otras sales, sin embargo, pueden ser útiles en la preparación de compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, si los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de las mismas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, triethyoduro y valerato.

Ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido

5 lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, diEtOHamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-EtOH, EtOHamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, triEtOHamina, trometamina e hidróxido de cinc.

10 La presente solicitud comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como el principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo pueden tomar una amplia variedad de formas que dependen de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o recubrirse entéricamente de manera que se module el principal sitio de absorción. Para administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y pueden añadirse otros componentes para aumentar la solubilidad o preservación. También pueden prepararse suspensiones o disoluciones inyectables que utilizan vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más compuestos de la presente invención como el principio activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas convencionales. Para parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para la preservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, aproximadamente 0,1-1000 mg y pueden administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,001-5000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 1-1000 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 10-200 mg/día. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de tanto administración diaria como dosificación post-periódica.

55 Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria de tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, esprays de aerosol o líquido dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, componentes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se indica que el principio activo está uniformemente disperso en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide

entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la novedosa composición puede recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las novedosas composiciones de la presente solicitud para administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento para tratar un trastorno relacionado con un receptor de gastrina y/o colecistoquinina descrito en la presente solicitud también puede llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se definen en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente 1 a 500 mg, más preferentemente aproximadamente 5 a 500 mg, del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromas, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Composiciones adecuadas para administración por vía oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente solicitud pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente solicitud pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches de piel transdérmicos muy conocidos para aquellos expertos habituales en esa materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación.

Por ejemplo, para administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptables no tóxico oral tal como EtOH, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral se desean suspensiones y disoluciones estériles. Preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.

El compuesto de la presente solicitud también puede administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente solicitud también puede administrarse por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente solicitud también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol, o polietilénóxidopolilisina sustituida con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente solicitud pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los compuestos de la presente solicitud pueden administrarse en cualquiera de las anteriores composiciones y según pautas de dosificación establecidas en la materia, siempre que se requiera tratamiento de trastornos relacionados con un receptor de gastrina y/o colecistoquinina.

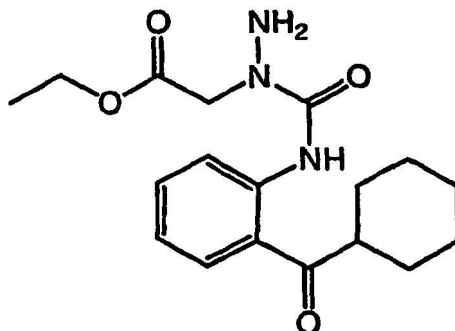
La dosificación diaria de los productos puede variarse durante un amplio intervalo de 0,001 a 5.000 mg por adulto humano por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra generalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente de aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día.

Dosificaciones óptimas que van a administrarse pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados al paciente particular que está tratándose, que incluyen edad del paciente, peso, dieta y momento de administración, producirán la necesidad de ajustar las dosificaciones.

En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como que se han aislado como un residuo. Se entenderá por un experto habitual en la materia que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

### **Ejemplo 1**

#### **Éster etílico de ácido [3-(2-ciclohexanocarbonil-fenil)-1-amino-ureido]-acético**

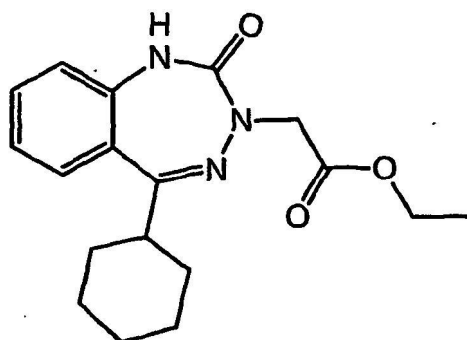


Una disolución de (2-amino-fenil)-ciclohexil-metanona (1,0 g, 5 mmoles) en DCM (15 ml) se cargó con trietilamina (3,6 ml) y se enfrió a -50 °C. Mientras que estaba a esta temperatura, una disolución de trifosgeno (también conocida como éster ditriclorometílico de ácido carbónico) (0,5 g) en DCM (5 ml) se añadió de una vez y se observó que la temperatura aumentó a -10 °C. La disolución resultante se envejeció a entre -10 °C y -20 °C durante un periodo de aproximadamente 15 min y luego se transfirió lentamente mediante jeringuilla a un matraz que contenía una suspensión de clorhidrato de acetato de etilhidrazinio (0,5 g, 3,2 mmoles) y trietilamina (1 ml) en DCM (10 ml). Durante la adición se observó que la temperatura aumentó de 23 °C a 26 °C. La mezcla de reacción se envejeció a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró para eliminar los insolubles (clorhidrato de trietilamina). El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de isopropilo (10 ml). La disolución se lavó con agua (5 ml), salmuera (10 ml) y el disolvente se intercambió con metil t-butil éter (5 ml). La disolución resultante se diluyó entonces con heptano (25 ml) y se envejeció durante la noche, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El sólido se eliminó y se secó al aire dando éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonil)fenil]amino]carbonil]hidrazino]-acético como un sólido, con estructura confirmada por medios espectroscópicos.

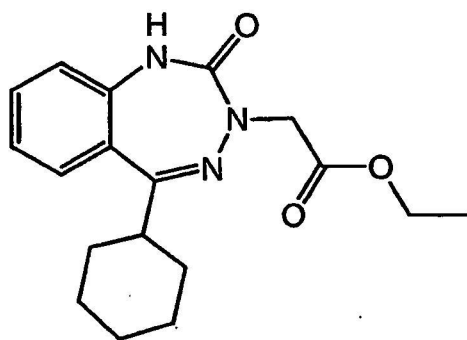
p.f. 108-110 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 12,37 (1H, s), 8,69 (1H, d, J=3,1 Hz); 7,90 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,49 (1H, t, J= 2,9 Hz), 7,05 (1H, t, J=3,0 Hz), 4,41 (2H, s), 4,25 (2H, q J= 3,2 Hz), 4,21 (2H, s), 3,37 (1H, m), 1,82 (4H, m), 1,81-1,32 (6H, m), 1,29 (3H, t, J= 3,2)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 207,64, 165,85, 142,16, 134,29, 130,35, 121,18, 120,74, 119,99, 61,37, 51,16, 46,72, 29,88, 25,98, 25,94, 14,20

**Ejemplo 2****Éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético**

Se disolvió éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonyl)fenil]amino]carbonyl]hidrazino]-acético (20 mg) en TFA (0,2 ml) y se envejeció durante aproximadamente 15 min. El análisis de HPLC en este momento reveló la desaparición de la señal a los 10,5 min correspondiente al material de partida, y la aparición de una señal a los 11,01 min correspondiente al producto. Este material se caracterizó por comparación de las trazas de HPLC con las de una muestra auténtica.

**Ejemplo 3****Éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético**

A una disolución fría de trifosgeno (1,2 g, 4 mmoles) en tolueno (10 ml) se añadió lentamente una disolución de (2-amino-fenil)-ciclohexil-metanona (2,4 g) y trietilamina (3,3 ml) en tolueno (16 ml). La mezcla se calentó entonces a 20-23 °C y se envejeció durante un periodo de aproximadamente 1 h con agitación. La suspensión resultante se añadió entonces lentamente a una mezcla caliente (60 °C) de clorhidrato de acetato de etilhidracina (1,8 g) y trietilamina (1,4 g) en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se envejeció a 60 °C durante aproximadamente 20 min y luego se calentó a aproximadamente 100 °C. Mientras que estaba a esta temperatura se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se envejeció hasta que se completó el ciclado (aproximadamente 10 min). La mezcla de reacción se enfrió entonces a aproximadamente 20-23 °C y se filtró. El filtrado se lavó con HCl 1 N (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml) y luego se evaporó dando un residuo. El residuo (5,2 g) se disolvió en metil t-butil éter (10 ml) y luego se añadió heptano (~50 ml) lentamente. El producto que precipitó de la disolución se recogió por filtración y se secó dando éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético como un sólido blanquecino.

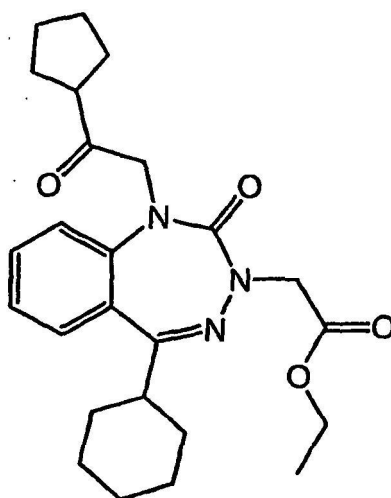
El producto se confirmó por HPLC con material auténtico usado como referencia.

**Ejemplo 4****Éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético**

5

10

15



20 A una disolución de éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético (1,1 g) y  
 2-butóxido de potasio en THF (5,5 ml). La disolución resultante se agitó a 25 °C durante 4 h, se enfrió a 20 a 23 °C y  
 se envejeció durante aproximadamente 15 h. El análisis de HPLC reveló una mezcla de éster etílico de ácido [5-  
 25 ciclohexil-1-(1-hidroxi-spiro[2,4]hept-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético y una pequeña  
 cantidad de éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(1-hidroxi-spiro[2,4]hept-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-  
 benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético (un subproducto de la reacción) y material de partida.

Nota: Cuando el procedimiento anterior se llevó a cabo en ausencia de TBAI (una fuente de yoduro) no se obtuvo  
 producto, en su lugar solo se detectaron el subproducto de éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(1-hidroxi-  
 30 spiro[2,4]hept-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético y material de partida.

### Ejemplo 5

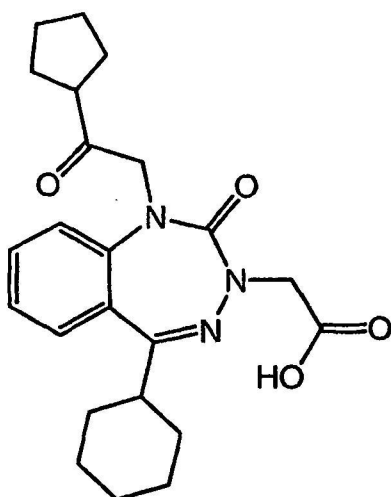
35

#### Ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético

40

45

50



55 A una disolución de éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético (50 g,  
 151,7 mmoles) en DMF (250 ml) se añadió carbonato de potasio (325 de malla, 102 g, 738 mmoles) y yoduro de  
 tetrabutilamonio (46,0 g, 124,5 mmoles). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50-55 °C y mientras  
 que estaba a esta temperatura se añadió gota a gota 2-cloro-1-ciclopentiletanona (57,0 g, 373,5 mmoles) durante un  
 periodo de aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se envejeció entonces durante 1 h, se enfrió a temperatura  
 60 ambiente y se diluyó con MTBE (50 ml). Los sólidos inorgánicos se separaron por filtración y se aclararon con MTBE  
 adicional (50 ml). A los filtrados combinados se añadió DMF (50 ml) y la mezcla resultante se trató con NaOH 3 N  
 (150 ml), luego se agitó a ~30 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces de nuevo  
 con MTBE (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se vertió lentamente bajo agitación vigorosa en otro  
 matraz que contenía disolución de HCl 2 N fría (400 ml) que se mantuvo a ~5 °C. Se añadió acetato de isopropilo  
 65 (300 ml) a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La fase orgánica se aclaró con agua (300 ml) y luego se  
 diluyó con *n*-heptano (300 ml), momento en el que se observó que precipitaba un sólido. El precipitado se filtró y se



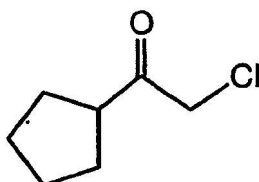
secó a vacío a peso constante dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

El producto se confirmó por HPLC con material auténtico usado como referencia.

## 5 Ejemplo 6

### 2-Cloro-1-ciclopentil-etanona

(Síntesis adaptada del procedimiento que se desvela por Tillyer y col. *Synlett*, 1996, (3), 225-226)

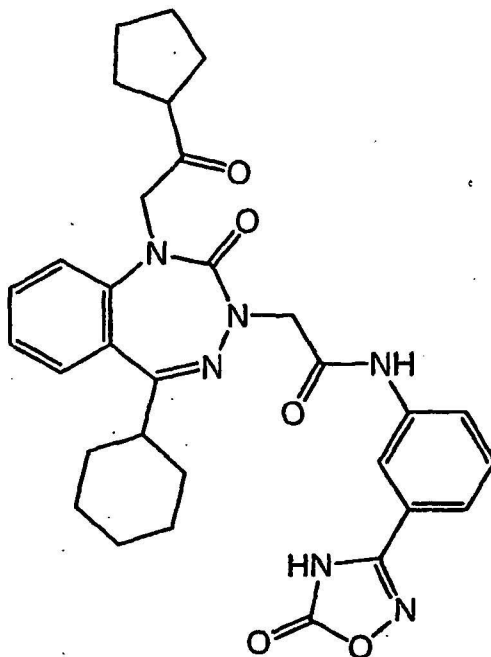


A una disolución fría ( $\sim 0$  °C) de  $K_2CO_3$  (31,2 g, 225 mmoles) en agua (125 ml) se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (10 g, 100 mmoles) y tolueno (125 ml). La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a  $-5$  °C y lentamente se añadió cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó entonces a temperatura ambiente durante 45 min y se analizó por CG para completitud. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron dando un residuo sólido. El residuo se disolvió en THF anhidro (200 ml) enfriado a  $\sim 0$  °C. A la mezcla de reacción se añadió entonces una disolución del cloruro de ciclopentilmagnesio (60 ml, 2 M en éter dietílico), gota a gota, manteniendo la temperatura a menos de aproximadamente  $5$  °C. La disolución resultante se calentó entonces a temperatura ambiente durante un periodo de  $\sim 1$  h y luego se extinguió lentamente en HCl 3 N frío (100 ml). Entonces, la mezcla resultante se envejeció durante  $\sim 30$  min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron a sequedad dando el compuesto del título con un producto en bruto, como un líquido amarillo.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 4,19 (2H, s), 3,12 (1H, m), 1,93 - 1,55 (8H, m)

## 35 Ejemplo 7

### 2-[5-Ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida



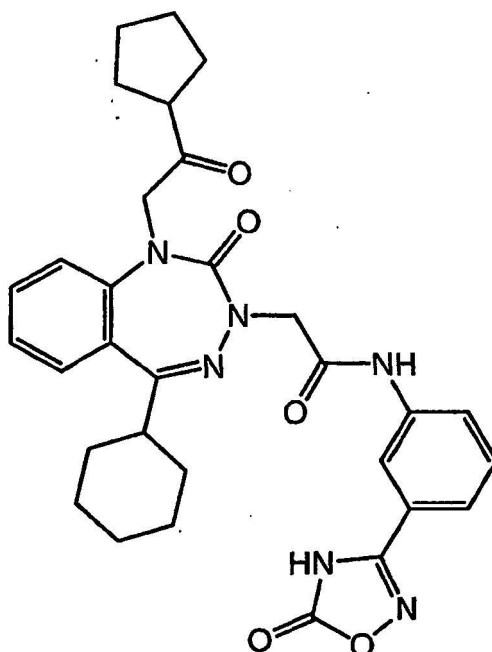
65 Un matraz de reacción de tres bocas de 500 ml se cargó con ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético (32,3 g, 78 mmoles), DCM (150 ml) y algunas gotas de DMF. Después

de enfriarse a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (8,9 ml, 102 mmoles) mediante un embudo de adición y la mezcla se calentó a temperatura ambiente (durante aproximadamente 30 min). Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró a sequedad, luego se cargó con DCM (50 ml) y se concentró de nuevo. Se añadió DCM (150 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Lentamente se añadieron 3-(3-amino-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (14,6 g, 82 mmoles) y DIPEA (41 ml, 235 mmoles) en DCM (40 ml) a los medios de reacción por embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó para consumo de material de partida (5 h). Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 N (140 ml) y se lavó con DCM (1 x 100 ml), entonces después de la separación de fases la fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La fase orgánica se separó y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 75 g), se filtró y se concentró dando un sólido amarillo claro después de alto vacío. El sólido se cristalizó en MeCN dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

El producto se confirmó por HPLC con material auténtico usado como referencia.

### Ejemplo 8

#### 2-[5-Ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida



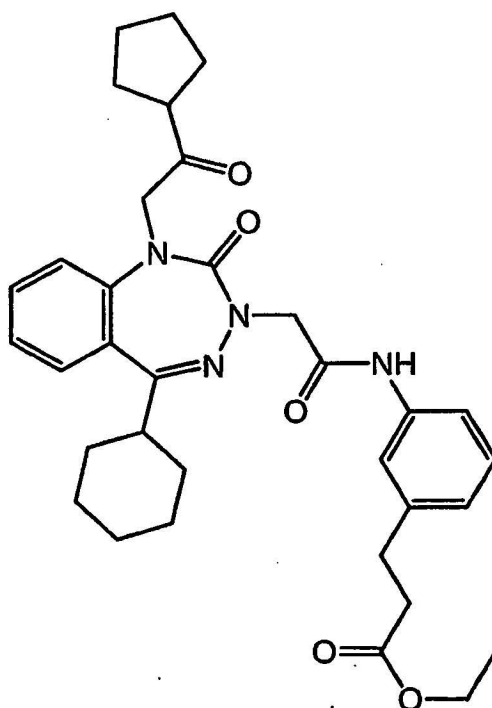
Un matraz de reacción de tres bocas de 2 l se cargó con ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético (100 g, 243 mmoles) y MeCN (600 ml). A temperatura ambiente se añadió SOCl<sub>2</sub> (19,5 ml, 267,3 mmoles) mediante un embudo de adición. En un matraz de tres bocas de 3 l una suspensión de sal de clorhidrato de 3-(3-amino-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (53,47 g, 250,3 mmoles) en MeCN (300 ml) se trató con DIPEA (148 ml, 851 mmoles) a temperatura ambiente, luego se enfrió a -10 °C. La disolución del cloruro de ácido se añadió entonces a la disolución de amina para mantener la temperatura por debajo de -5 °C. Tras el consumo del material de partida (30 minutos), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (650 ml), seguido de la adición de agua (300 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió entonces en un baño de hielo (1 h) y el sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con MeCN (50 ml) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

p.f.: 182 °C.

El producto se confirmó adicionalmente por HPLC con material auténtico usado como referencia.

### Ejemplo 9

#### Éster etílico de ácido 3-(3-[2-[5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acetilamino]-fenil)-propiónico

5  
10  
15  
20  
25

A un matraz de reacción de tres bocas de 1 l equipado con una barra de agitación magnética, entrada de nitrógeno y embudo de adición se cargó ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético (40,6 g, 99 mmoles), clorhidrato de éster etílico de ácido 3-(3-amino-fenil)-propiónico (23,8 g, 104 mmoles) y MeCN (220 ml). A temperatura ambiente, la suspensión blanquecina se trató con  $\text{SOCl}_2$  (7,92 ml, 109 mmoles) mediante un embudo de adición. Tras completarse la adición, la disolución resultante se dejó con agitación (1 hora). Entonces se añadió DIPEA (72,2 ml, 414 mmoles) lentamente mediante un embudo de adición a la reacción. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 ml). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml), las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 50 g), se filtraron y se concentraron dando un aceite oscuro. El aceite oscuro se recogió en MeOH caliente (250 ml) y se enfrió precipitando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

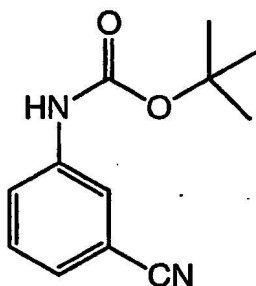
p.f.: 126 °C

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (1H, s), 7,54-7,41 (2H, m), 7,34-7,24 (2H, m), 7,22-7,16 (2H, m), 7,05 (1H, d,  $J=8,4$  Hz), 6,95-6,86 (1H, m), 4,79 (4H, s), 4,65 (1H, d,  $J=17,7$  Hz), 4,53 (1H, d,  $J=18,0$  Hz), 4,39 (1H, d,  $J=30,1$  Hz), 4,23 (1H, d,  $J=26,1$  Hz), 4,13 (2H, dd,  $J=14,3$  Hz, 7,1 Hz), 2,99-2,85 (2H, m), 2,59 (2H, dd,  $J=9,0$  Hz, 8,4 Hz), 2,06-1,49 (14H, m), 1,37-1,17 (5H, m).

#### 45 **Ejemplo 10**

##### **Éster *terc*-butílico de ácido (3-ciano-fenil)-carbámico**

(Véanse también las publicaciones PCT WO/0075120, WO9319063 A1 y WO9814451 A1)

50  
55  
60

Un matraz redondo de 3 l equipado con un agitador superior, embudo de adición de 500 ml y entrada de nitrógeno se cargó con 3-aminobenzonitrilo (200 g, 1,69 moles) y EtOAc (500 ml). La disolución resultante se trató con DMAP (20,6 g, 0,169 moles), seguido de la adición de piridina (410 ml, 5,07 moles). Entonces se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (406 g, 1,86 moles) en EtOAc (300 ml) mediante un embudo de adición. Tras el consumo del material de

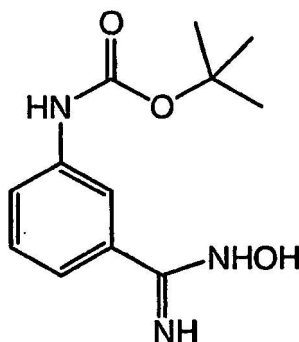
partida (2 h), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (750 ml, 1,5 moles) y se dejó con agitación (30 min). Usando un embudo de decantación las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 2 N (2 x 500 ml), seguido de un lavado en salmuera (500 ml). La fase orgánica se evaporó a sequedad. El producto en bruto se cristalizó en EtOH dando el compuesto del título como un sólido marrón claro.

p.f.: 130 °C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 9,76 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,9 Hz), 1,48 (9H, s).

### **Ejemplo 11**

#### **Éster *tert*-butílico de ácido [3-(N-hidroxicarbamimidóil)-fenil]-carbámico**



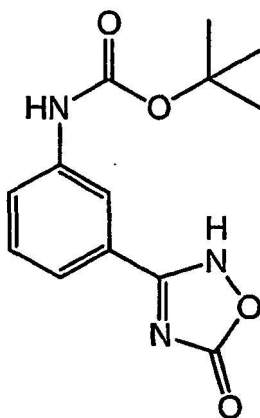
Un matraz redondo de 5 l equipado con un agitador superior y embudo de adición de 500 ml se cargó con 3-(*t*-butiloxycarbonilamino)benzonitrilo (264,4 g, 1,21 moles), clorhidrato de hidroxilamina (294,6 g, 4,24 moles) y etanol al 95% (1 l). La suspensión resultante se trató con una disolución de carbonato de potasio (711,8 g, 5,15 moles) en agua (1 l) y la suspensión se calentó a 60 °C. La reacción fue seguida por CCF y HPLC para el consumo de material de partida hasta la completitud. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y se concentró a aproximadamente 500 ml, luego se diluyó con agua (1 l). El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío y se secó dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

p.f.: 176,4 °C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 9,59 (1H, s), 9,38 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,47-7,37 (1H, m), 7,29-7,19 (2H, m), 5,70 (1H, s a), 1,48 (9H, s).

### **Ejemplo 12**

#### **Éster *tert*-butílico de ácido [3-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-carbámico**



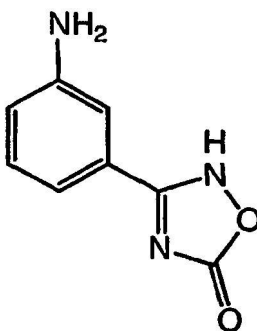
Un matraz redondo de 3 l equipado con un agitador superior y manta calefactora se cargó con 3-(*t*-butiloxycarbonilamino)benzenilamidoxima (251,3 g, 1 mol) y 1,1'-carbonildiimidazol (2027 g, 1,25 moles) y se disolvió en THF (1,9 l). La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío dando ~300 ml. La mezcla de reacción se añadió a HCl 2 N (1,5 l) y se agitó dando un sólido blanquecino, producto en bruto. El sólido en bruto se cristalizó en acetonitrilo (1 l) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

p.f.: 193 °C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 12,97 (1H, s), 9,66 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,58 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,46 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,48 (9H, s).

### **Ejemplo 13**

#### **3-(3-Amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**



Un matraz de 1 l equipado con una barra de agitación magnética y manta calefactora se cargó con éster *terc*-butílico de ácido [3-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-carbámico (60,0 g, 0,22 moles) y EtOH (800 ml). La suspensión resultante se trató entonces con gas HCl (31 g, 0,86 moles) a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó entonces a 60 °C, hasta que el material de partida se consumió (1,5 h). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío. La almohadilla de filtración se lavó con EtOH (75 ml) y se secó al aire dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

p.f.: descomposición 240 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ (1H, s), 7,69-7,55 (3H, m), 7,45 (1H, d, *J* = 8,0Hz).

### **Ejemplo 14**

#### **Composición farmacéutica**

Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto de fórmula (Is), preparado como se describe en el presente documento, se formulan con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

Mientras que la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el fin de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Is)

5

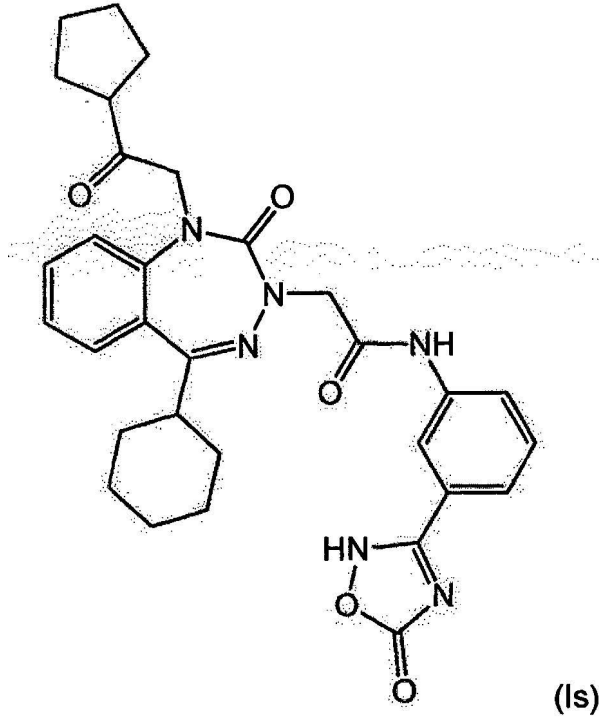
10

15

20

25

30



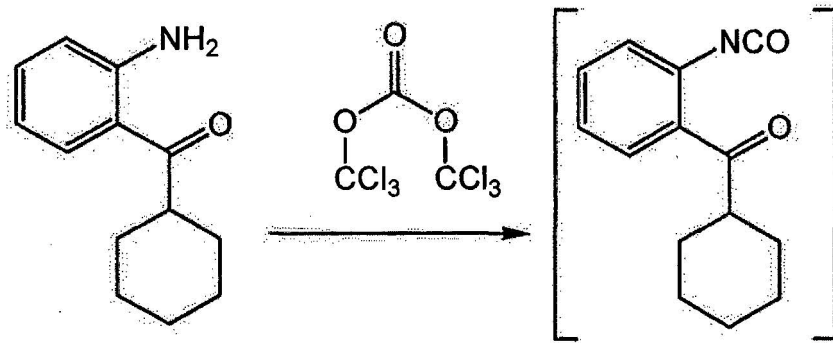
35

que comprende

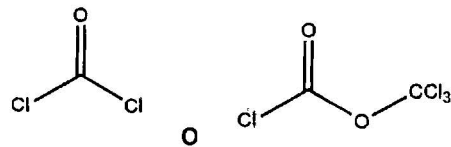
40

45

50



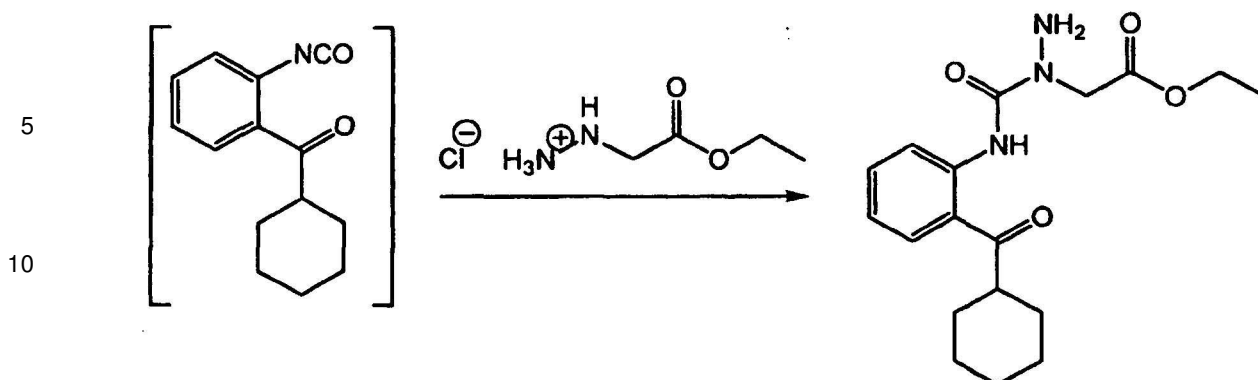
55



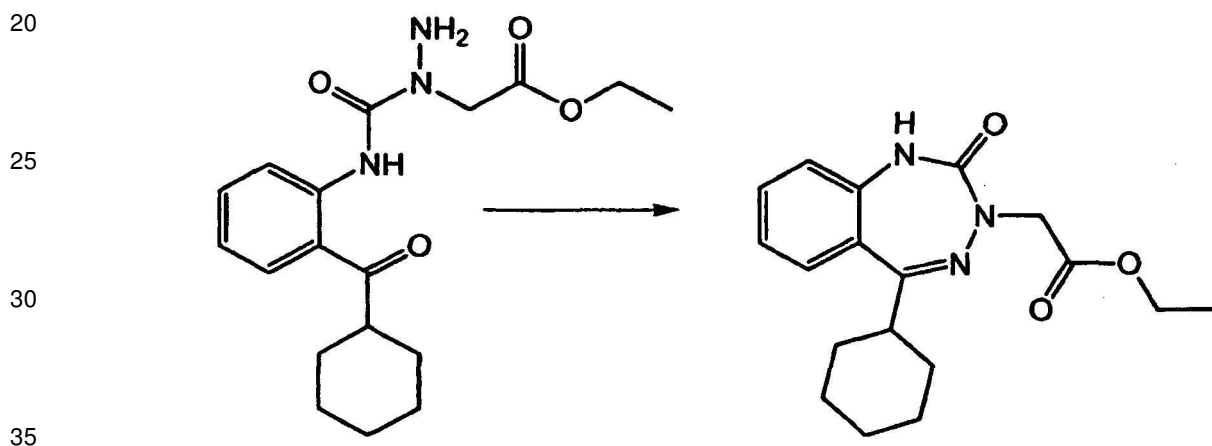
60

hacer reaccionar (2-amino-fenil)-ciclohexil-metanona con fosgeno, difosgeno o trifosgeno; en presencia de una base orgánica; en un disolvente orgánico aprótico; dando ciclohexil-(2-isocianato-fenil)-metanona;

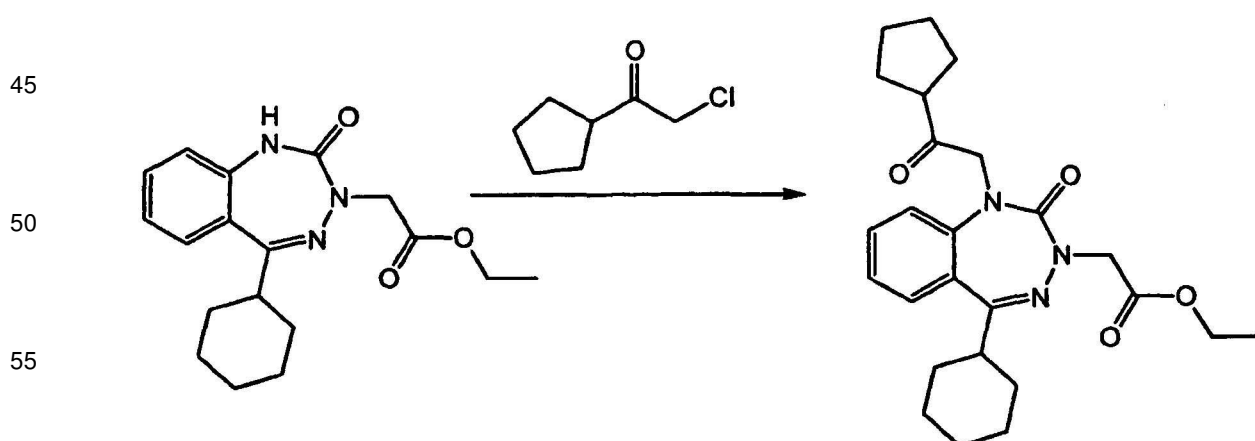
65



hacer reaccionar la ciclohexil-(2-isocianato-fenil)-metanona con clorhidrato de acetato de etilhidracina; en presencia de una base orgánica aprótica; en un disolvente orgánico; dando éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonyl)-fenil]-amino]-carbonil]-hidrazino]-acético;

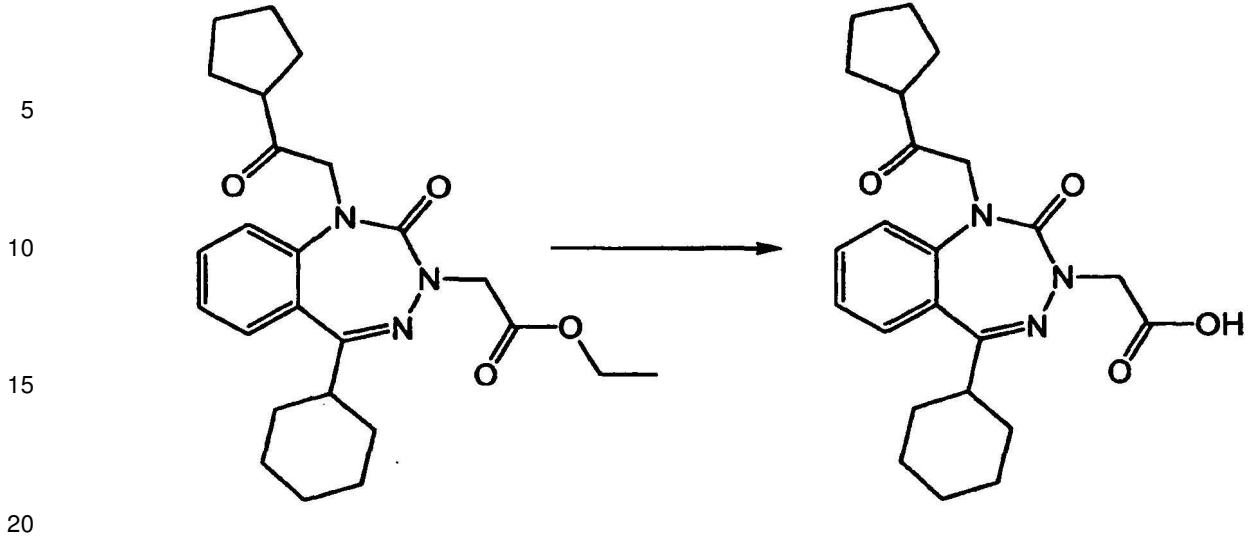


hacer reaccionar el éster etílico de ácido [1-[[[2-(ciclohexilcarbonyl)-fenil]-amino]-carbonil]-hidrazino]-acético con un ácido; en un disolvente orgánico; dando éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético;

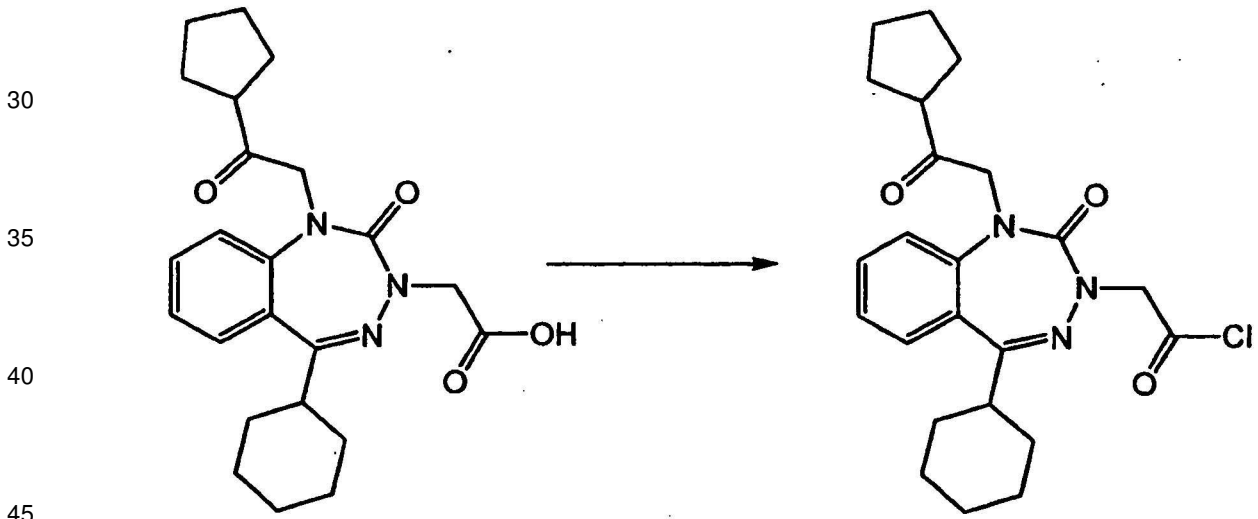


hacer reaccionar el éster etílico de ácido (5-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il)-acético con 2-cloro-1-ciclopentil-etanona; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; en presencia de una fuente de yoduro; dando éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético;

65



25 hacer reaccionar el éster etílico de ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético con una base acuosa; dando ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético;



50 hacer reaccionar el ácido de [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético con un agente de cloración; en un disolvente orgánico; dando cloruro de [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acetilo;

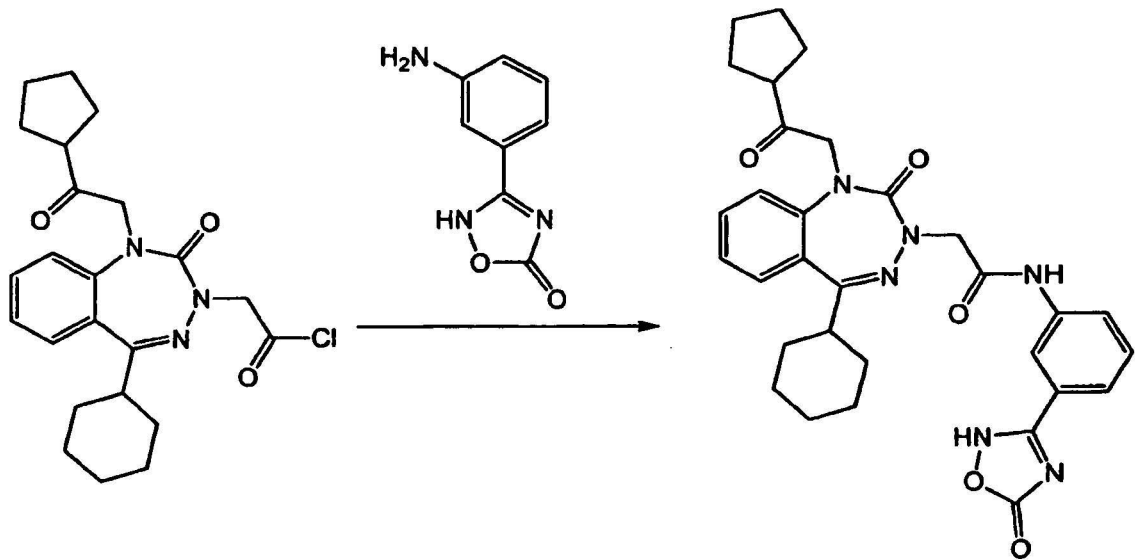
55

60

65



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



hacer reaccionar el cloruro de [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acetilo con 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; en presencia de una base orgánica; en un disolvente orgánico aprótico; dando la 2-[5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-N-[3-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida, el compuesto de fórmula (Is).

2. El procedimiento como en la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar ácido [5-ciclohexil-1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-benzo[e][1,2,4]triazepin-3-il]-acético con cloruro de tionilo *in situ*, en acetonitrilo.

3. El procedimiento como en la reivindicación 2, en el que la 3-(3-amino-fenil)-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona se hace reaccionar como su sal de HCl correspondiente; en presencia de aproximadamente 2 equivalentes de DIPEA; en acetonitrilo.