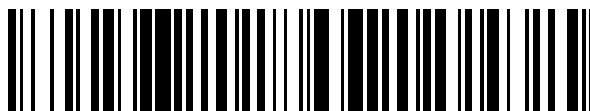


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 922**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2010 E 10799154 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2509981**

54 Título: **Inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa**

30 Prioridad:

10.12.2009 US 285317 P

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

20.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ARNOLD, MACKLIN BRIAN;
BEAUCHAMP, THOMAS JAMES;
CANADA, EMILY JANE;
HEMBRE, ERIK JAMES;
LU, JIANLIANG;
RIZZO, JOHN ROBERT;
SCHAUS, JOHN MEHNERT y
SHI, QING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 509 922 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

Inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa

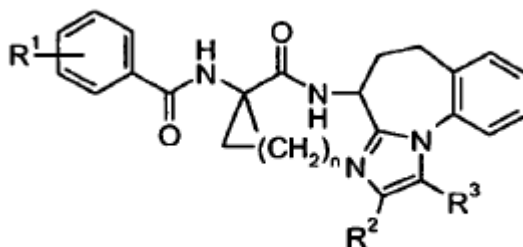
La presente invención proporciona compuestos que inhiben la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT-1).

Se ha propuesto que la inhibición de DGAT-1, una enzima clave en la síntesis de los triglicéridos, puede proporcionar un nuevo enfoque para tratar la obesidad y/o mejorar la sensibilidad a la insulina. Aunque se ha publicado que la DGAT es una diana excelente para un inhibidor de molécula pequeña, solo se ha informado una serie limitada de compuestos que inhiben la actividad de DGAT-1. No se han aprobado inhibidores de DGAT-1 conocidos para un uso farmacéutico. Por lo tanto, existe la necesidad de más moléculas pequeñas que inhiban la DGAT-1. Existe una necesidad particular de compuestos inhibidores de DGAT-1 que tengan un perfil farmacológico deseable.

En el documento US 2008/0090876 (Cheng y col.), se desvelan compuestos publicados como moduladores de la DGAT. Los compuestos desvelados por Cheng son tianocarboxamidas. En el documento WO98/28268 (We y col.), se presentan el cicloalquilo, la lactama, la lactona y compuestos relacionados como inhibidores de la liberación del péptido β -amiloide para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En la patente de EE.UU. N° 5.696.111 (Balwin y col.), se desvelan acilbenzazepinas como compuestos que se pueden usar para tratar las arritmias. Por el contrario, las imidazo-benzazepinas actualmente reivindicadas son diferentes estructuralmente de las de Cheng, We y Balwin. Además, no hay ninguna enseñanza ni sugerencia de que los compuestos de We o Balwin se puedan usar como inhibidores de DGAT-1. En el documento WO 2010/056496, publicado el 20 de mayo de 2010, se presentan compuestos de azepinona como moduladores de DGAT. Los compuestos de azepinona publicados en el documento WO 2010/056496 son diferentes estructuralmente de las imidazo-benzazepinas reivindicadas en el presente documento. El documento WO 2006/020959 desvela heterociclos benzocondensados sustituidos para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de DGAT-1. La presente invención proporciona una nueva opción de tratamiento deseada que actúa a través de un mecanismo farmacológico que es único en comparación con los tratamientos disponibles en el mercado. Además, ciertos compuestos de la presente invención inhiben selectivamente la DGAT-1 en comparación con la DGAT-2. El perfil farmacológico de los compuestos de la presente invención, como inhibidores selectivos de DGAT-1, puede ser particularmente deseable para su uso en el tratamiento de la obesidad y/o la mejora de la sensibilidad a la insulina.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que

R^1 es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OH$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-O\text{-ciclopropilo}$, $-O\text{-}CH_2\text{-fenilo}$, $-OC(H)F_2$ y $-OCF_3$;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste en H y $-CH_3$;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste en H y $-CH_3$; con la condición de que al menos uno del grupo que consiste en R^2 y R^3 sea H; y

n es 1, 2 o 3.

Preferentemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I,

en la que

R^1 es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-O\text{-ciclopropilo}$, $-O\text{-}CH_2\text{-fenilo}$, $-OC(H)F_2$ y $-OCF_3$; n es 1 o 3; y R^2 y R^3 son cada uno H.

Preferentemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que

R^1 es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-O\text{-ciclopropilo}$, $-O\text{-}CH_2\text{-fenilo}$, $-OC(H)F_2$ y $-OCF_3$; y

n es 1.

Preferentemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5 en la que R¹ es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, -CF₃, -CH₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O-ciclopropilo, -O-CH₂-fenilo, -OC(H)F₂ y -OCF₃; y n es 3. Preferentemente, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 en la que R¹ es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, -CF₃, -CH₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O-ciclopropilo, -O-CH₂-fenilo, -OC(H)F₂ y -OCF₃; n es 3; y R³ es H.

Preferentemente, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que R¹ es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, -CF₃, -CH₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O-ciclopropilo, -O-CH₂-fenilo, -OC(H)F₂ y -OCF₃; n es 1; y R³ es H.

15 Se pueden preferir los siguientes compuestos:

se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R³ es H;

se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que n es 1 o 3;

se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que n es 1;

20 también se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R² es H y R³ es H;

se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que el compuesto es el isómero *R*;

se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, -CF₃, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -O-ciclopropilo, -O-CH₂-fenilo, -OC(H)F₂ y -OCF₃;

25 se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl y -O(alquilo C₁-C₄);

se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en Cl y -O(alquilo C₁-C₄);

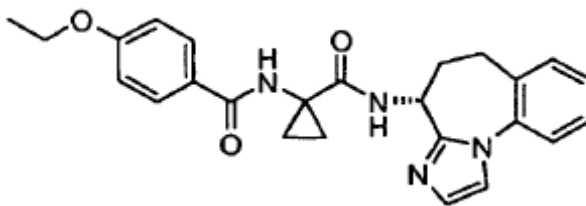
se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R¹ es -OCH₂CH₃;

se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R¹ es Cl;

30 se prefieren los compuestos de Fórmula I, o una sal de los mismos, en la que R² es CH₃ y R³ es H;

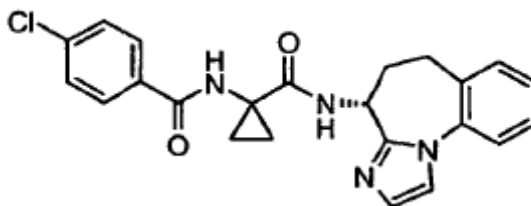
se prefieren los compuestos en los que n es 3.

Una realización preferida es un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

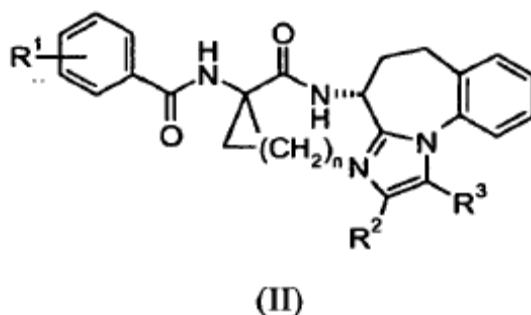
35 Una realización preferida es un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula I pueden estar en forma de una mezcla racémica. El isómero preferido es la forma estereo "*R*", que se ilustra a continuación en el presente documento como la Fórmula II.

Preferentemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen la siguiente configuración isomérica, ilustrada como fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Se pueden sintetizar los compuestos de fórmula I, y luego se pueden separar los isómeros *R* y *S* mediante cromatografía quiral. Los compuestos de fórmula I se pueden sintetizar usando la síntesis quiral para sintetizar específicamente el isómero *R* preferido.

Una realización adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto según lo reivindicado por la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes y/o la obesidad. Otra realización de la invención es un compuesto según lo reivindicado por la presente invención, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de la obesidad. Una realización adicional de la presente invención es un compuesto según lo reivindicado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. Una realización adicional de la invención es un compuesto según lo reivindicado por la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes. Además, la invención se refiere a un compuesto según lo reivindicado por la presente invención para su uso en la mejora de la sensibilidad a la insulina en un mamífero.

Se describe un procedimiento para tratar la obesidad en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero un compuesto según lo reivindicado por la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe un procedimiento para tratar la diabetes y/o mejorar la sensibilidad a la insulina en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero un compuesto según lo reivindicado por la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe un procedimiento para tratar la dislipidemia en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero un compuesto según lo reivindicado por la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe un procedimiento para tratar el acné en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero un compuesto según lo reivindicado por la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe un procedimiento para tratar la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) que comprende la etapa de administrar al mamífero un compuesto según lo reivindicado por la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según lo reivindicado por la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una realización adicional es una composición farmacéutica de la presente invención que comprende además un segundo agente farmacéutico.

En otra realización, la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden un compuesto según lo reivindicado por la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable e hidroxipropilmetilcelulosa. Una realización adicional es una formulación farmacéutica en la que la hidroxipropilmetilcelulosa es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS-L). Una realización adicional es un procedimiento para preparar una formulación que comprende poner en contacto un compuesto según lo reivindicado por la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con hidroxipropilmetilcelulosa. Una realización adicional es un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica en la que la hidroximetilcelulosa es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS-L).

40 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos de la invención consideradas como aceptables para un uso clínico y/o veterinario. Estas sales se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para la preparación de las mismas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y *col.*, "HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE", (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Berge, y *col.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, Nº 1, enero de 1977. Los compuestos de la presente invención se preparan preferentemente en forma de composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de vías. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, el diluyente, los

excipientes y la sal son farmacéuticamente compatibles con el resto de ingredientes de la composición. Lo más preferentemente es que estas composiciones sean para la administración oral. Las composiciones farmacéuticamente aceptables y los procedimientos de preparación de las mismas son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, "REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY" (A. Gennaro, y *col.*, eds., XIX ed., Mack Publishing Co., 1995).

5

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en los Esquemas A, B, C, D, E, F, G, H, I y J, y según lo descrito por las preparaciones y los ejemplos. Las preparaciones y los ejemplos se nombran usando Symyx® Draw Versión 3.1.

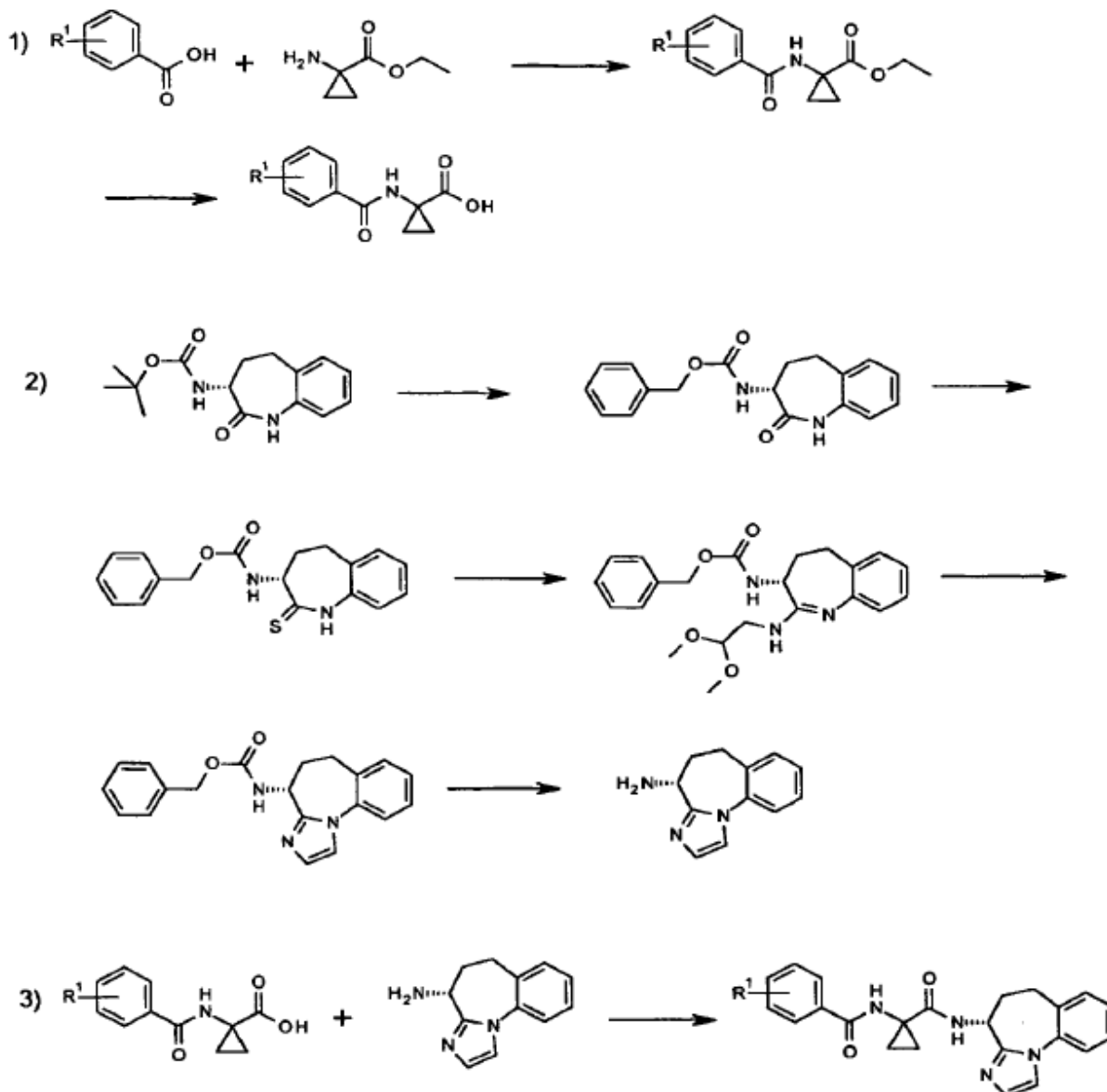
A menos que se indique lo contrario, los términos, las expresiones y las abreviaturas usados en los esquemas, las preparaciones, los ejemplos y los procedimientos del presente documento tienen sus significados habituales.

10

A menos que se indique lo contrario, los términos, las expresiones y las abreviaturas usados en los presentes esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos tienen sus significados habituales. Por ejemplo, como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: *N,N*-dimetilformamida (DMF); *tert*-butiléter de metilo (MTBE); tetrahidrofurano (THF); cromatografía en lecho móvil simulado (SMB); metanol (MeOH); hidróxido de litio (LiOH); *N*-metil-2-pirrolidona (NMP); yoduro de cobre (CuI); dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidene]-(3-cloropiridilo)-Pd (II); yoduro de Cu (I) (PEPPSI™); *N,N*-dimetiletilamina (DMEA); y 1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano, 2,4,6-tripropil-2,4,6-trióxido (T3P).

15

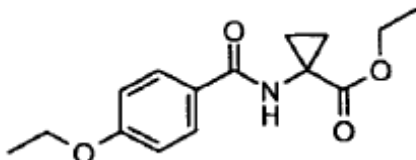
Esquema A



En el esquema anterior, preferentemente, R¹ es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, -CF₃, -CH₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O-ciclopropilo, -O-CH₂-fenilo, -OC(H)F₂ y -OCF₃. Más preferentemente, R¹ es -O(alquilo C₁-C₄) o Cl. Lo más preferentemente, R¹ es -OCH₂CH₃ o Cl.

Preparación 1

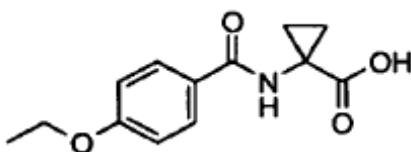
5 1-[(4-Etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo



Se añade cloruro de oxalilo (189 ml, 2,17 mol) a ácido 4-etoxibenzoico (334,5 g, 1,99 mol) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en diclorometano (3 l). Tras 1 hora a 25-26 °C, se concentra la mezcla a presión reducida hasta que se obtiene un peso constante. Se agita clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (300 g, 1,81 mol) y diclorometano (2,5 l) en un baño de agua con hielo. Se añade trietilamina (631 ml, 4,53 mol), y luego se añade una solución del cloruro de ácido (aprox. 380 g) en diclorometano (500 ml). Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (1 l). Se extrae la capa acuosa con diclorometano (1 l). Se lava la capa orgánica con agua (2 l) y salmuera (2 l). Se seca la solución sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se suspende el residuo en hexanos y se filtra, dando el compuesto del título (478 g, 95 %) en forma de un polvo de color marfil: EM (espectrometría de masas) (m/z): 278 (M+1).

Preparación 2

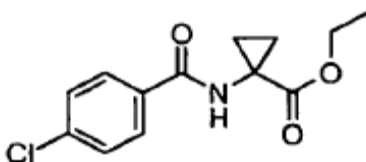
Ácido 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico



20 Se añade 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo (478 g, 1,72 mol) a tetrahidrofurano (2 l) y metanol (1 l). Se disuelve hidróxido de litio (LiOH) (144,7 g, 3,45 mol) en agua (1 l), y se añade a la mezcla. Se agita la mezcla de reacción mientras se calienta hasta 55 °C. Se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Tras retirar 2,5 l de disolvente, se diluye la mezcla con agua (2 l) y se sumerge en un baño de agua con hielo. Se ajusta el pH a 2 con solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N (750 ml). Se filtra el precipitado, se lava la torta con agua (2 x 2 l) y se seca, dando el compuesto del título (425 g, 99 %) en forma de un polvo blanco: EM (m/z): 250 (M+1).

Preparación 3

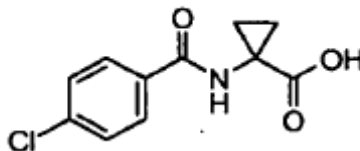
1-[(4-Clorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo



30 Se añade 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (89,2 g, 0,54 mol) a diisopropiletilamina (187,86 ml, 1,08 mol) en diclorometano (900 ml). Se sumerge el matraz en un baño de agua fría y se añade lentamente cloruro de ácido 4-clorobenzoico (75,46 ml, 0,59 mol). Una vez completada la adición, se retira el baño, se deja que la reacción se equilibre hasta 20 °C, y se agita durante aproximadamente 2 horas. Se lava con ácido clorhídrico 1 N (HCl), seguido de bicarbonato sódico saturado (NaHCO₃), agua y después salmuera. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. Se suspende el residuo con heptano, se filtra y se enjuaga con heptano, dando el compuesto del título (142 g, 98 %) en forma de un polvo blanco: EM (m/z): 268 (M+1).

Preparación 4

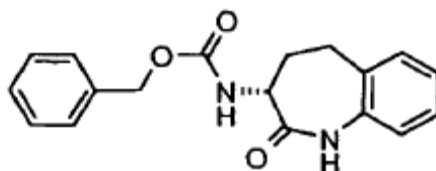
Ácido 1-[(4-clorobenzil)amino]ciclopropanocarboxílico



5 A 1-[(4-clorobenzil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo (157 g, 0,58 mol) en 1,4-dioxano (2,4 l), se añade una solución de hidróxido de litio (123,05 g, 2,93 mol) en agua (1,2 l). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentra a presión reducida. Se diluye la mezcla con agua (1 l) y se sumerge en un baño de agua con hielo. Se ajusta el pH a aproximadamente 2 con una solución acuosa de HCl 5 N. Se filtra el precipitado, se lava la torta con agua (3 x 1 l) y se seca (50 °C, horno de vacío), dando (132 g, 94 %) del compuesto del título en forma de un polvo blanco: EM (m/z): 240 (M+1).

10 Preparación 5

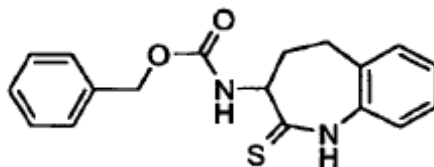
N-(3R)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo



15 Se combinan metanol (5.000 ml) y solución acuosa de cloruro de hidrógeno 5 N (1,393 ml, 5,57 mol), y se calienta hasta 35 °C durante 15 minutos. Se añade N-[(3R)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Armstrong III, Joseph D., y col., *Tetrahedron Let.* 35 (20), pág. 3239-3242 (1994) (770 g, mmol y disponible en el mercado) en porciones durante 1 hora. Se concentra la mezcla a presión reducida, dando un sólido blanco. Se combina este sólido con más (3R)-3-amino-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-ona (lote diferente, mismo procedimiento; 660 g, 3,78 mol) y se disuelve en agua (2,5 l). A la solución resultante, se añaden carbonato de sodio (3,17 kg, 3,18 mol) y acetonitrilo (7,5 l). Se añade cloroformiato de bencilo (7,14 mol, 1,21 kg) gota a gota durante 20 horas. Tras 2 horas a temperatura ambiente, se añade acetato de etilo (8 l) y se filtra. Se lava la torta húmeda con agua (4,0 l), acetonitrilo (2,0 l) y acetato de etilo (3,0 l). Se seca el sólido a presión reducida durante 48 horas, dando el compuesto del título (2,14 kg, 105 %): EM (m/z): 310,8 (M+1).

Preparación 6

N-(2-tioxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo

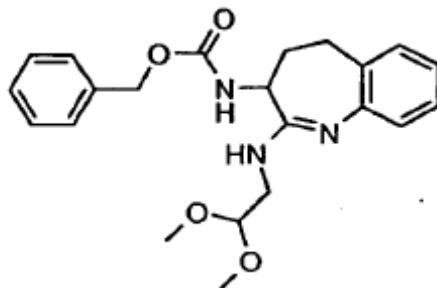


25 A N-[(3R)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-3-il]carbamato (2,13 kg, 6,88 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (15 l), se añade pentasulfuro de fósforo (1,68 kg, 7,57 mol) durante 30 minutos y se calienta hasta 50 °C durante 24 horas. Se enfría hasta 29 °C, se añade gel de sílice (2,0 kg), se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en cloroformo (4,0 l) y se purifica mediante cromatografía (acetato de etilo:hexanos 1:1), dando el compuesto del título (1,65 kg, 73 %) en forma de un sólido rojo: EM (m/z): 327 (M+1).

30

Preparación 7

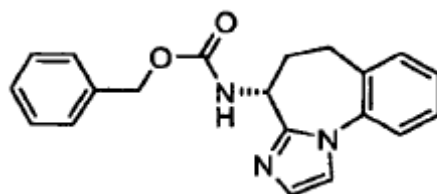
N-[2-(2,2-dimetoxietilamino)-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo



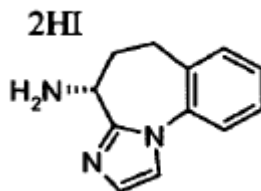
5 Se disuelve *N*-(2-tioxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il)carbamato de bencilo (1,78 kg, 5,13 mol) y ácido para-
 tolueno-sulfónico monohidratado (48,8 g, 256 mmol) en diclorometano (12 l). Se añade dimetilacetal de
 aminoacetaldehído (2,70 kg, 25 mol) gota a gota durante 1 hora, y se agita durante 36 horas a temperatura
 ambiente. Se añade más dimetilacetal de aminoacetaldehído (1,40 kg, 13 mol) y se agita durante 12 horas a
 10 temperatura ambiente. Se añade agua (5,0 l), se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con
 diclorometano (2,0 l). Se combinan las capas orgánicas y se lavan con agua, cloruro de amonio saturado (6,0 l) y
 salmuera (4,0 l). Se filtra la capa orgánica a través de tierra de diatomeas y se concentra a presión reducida, dando
 el compuesto del título (2,30 kg, 118 %) en forma de un aceite amarillo: EM (m/z): 398 (M+1).

Preparación 8

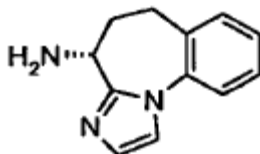
N-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamato de bencilo



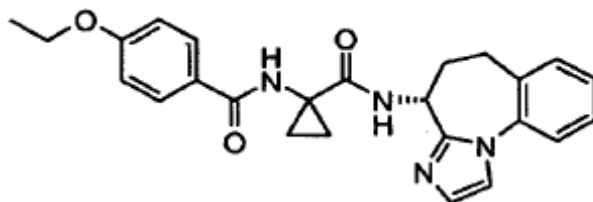
15 Se calienta una mezcla de *N*-[2-(2,2-dimetoxietilamino)-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo
 (1,80 kg, 4,1 mol) y ácido fórmico (6,4 l) a 95 °C durante 80 minutos. Se concentra la mezcla a presión reducida,
 dando un aceite negro y se divide entre diclorometano (7,0 l) y agua (5 l). Se añade carbonato de sodio hasta que el
 pH de la capa acuosa es 7. Se retira la capa orgánica y se lava con agua (x 3). Se extraen las capas acuosas con
 20 diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y se concentran a presión reducida, dando un aceite negro. Se
 dividen los 2,297 kg del aceite negro en porciones de aproximadamente 250 g, y se disuelve cada porción en
 diclorometano (250 ml). Se añade a 3,5 kg de Merck 9385, 60 A, sílice de malla 230-400. Se eluye el compuesto
 diano con acetato de etilo/heptano (75:25), comenzando con seis volúmenes de columna (las impurezas de elución
 25 más rápida se eluyen primero). Se prosigue con metanol/acetato de etilo (5:95) para eliminar el producto restante
 (1,082 g recuperado). Se ensaya la mezcla de producto usando las siguientes condiciones de CLAR quiral: columna
 Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm, fase móvil de acetonitrilo/etanol de grado 3A/dimetiletilamina (15:85:0,2), caudal
 de 0,6 ml/min, detección UV a 250 nm. Se observa una proporción de isómeros deseados/no deseados de 3:2 en
 estas condiciones. Se disuelve la mezcla de isómeros a 30 mg/ml de acetonitrilo/etanol 3A (20:80). Se purifican los
 30 isómeros usando las siguientes condiciones CLAR quiral preparativa: columna Chiralpak AD de 8 x 40,5 cm
 (20 micrómetros), fase móvil de acetonitrilo/etanol 3A/*N,N*-dimetiletilamina (DMEA) (20:80:0,2), caudal de 490
 ml/min, detección UV a 250 nm, inyecciones de 1,5 g (50 ml), duración del ciclo de 4,6 minutos/inyección usando la
 tecnología de estado estable de reciclaje (SSR) (J. H. Kennedy, M. D. Belvo, V. S. Sharp, J. D. Williams,
 35 "Comparison of separation efficiency of early phase active pharmaceutical intermediates by steady state recycle and
 batch chromatographic techniques", *Journal of Chromatography A*, 1046, pág. 55-60 (2004)). La recogida del
 isómero 1 es de 0,4 a 0,9 min y la recogida del isómero 2 es de 2,4 a 4,2 min. El isómero deseado (Isómero 2;
 isómero *R*) es el segundo eluyente: *N*-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamato de bencilo.
 Se concentran las fracciones que contienen el producto a presión reducida, dando el compuesto del título (615 g,
 73 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 334 (M +1).

Preparación 9Diyodhidrato de (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina

- 5 Se añade yodotrimetilsilano (783 ml, 5,49 mol) a diclorometano (800 ml) y se enfría en un baño de agua helada. Se disuelve *N*-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamato de bencilo (610 g, 1,83 mol) en diclorometano (1 l) y se añade a la solución de yodotrimetilsilano. Una vez completada la adición, se retira el baño de agua con hielo y se deja la reacción en agitación durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Se agita una mezcla de hexanos (6 l) y etanol (1 l) en un baño de agua con hielo. Se añade la mezcla de reacción a la mezcla de hexano/etanol en agitación cuidadosamente para evitar la formación de espuma. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se retira el sólido resultante por filtración y se lava la torta con hexanos (3 x 2 l), dando el compuesto del título (817,1 g, 98 %) en forma de un sólido suelto de color naranja: EM (m/z): 200 (M+1).

Preparación 10(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina

- 15 Se combinan *N*-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamato de bencilo (120,0 g, 359,9 mmol) y etanol (2,0 l) en un hidrogenador Büchi, y se añade paladio al 10 % sobre carbono (Pd/C) (10,0 g, 9,4 mmol) suspendido en tolueno (200 ml). Se hidrogena la mezcla (413,68 kPa, temperatura ambiente) durante aproximadamente 64 horas. Se filtra la mezcla a través de tierra de diatomeas y se lava la torta con THF (300 ml). Se concentra el filtrado a presión reducida, dando el compuesto del título (60 g, 84 %) en forma de una espuma blanca: EM (m/z): 200 (M+1).

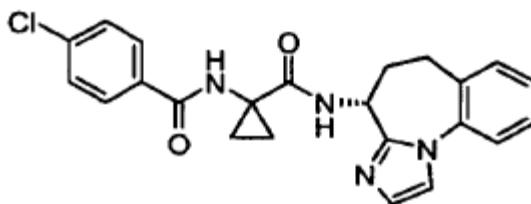
Ejemplo 1*N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida

- 25 Se añade diyodhidrato de (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina (650 g, 1,43 mol), ácido 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico (427 g, 1,71 mol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (262,5 g, 1,71 mol) a diclorometano (3 l). Se agita la mezcla en un baño de agua con hielo y añade lentamente diisopropiletilamina (797 ml, 4,57 mol). Se añade clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (333,6 g, 1,71 mol) durante 10 minutos. Se retira el baño de agua con hielo y se deja que la mezcla se agite durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Se lava la mezcla de reacción con agua (3 x 4 l). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se filtra y se concentra la mezcla a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 1 l. Se diluye el residuo con acetato de etilo (4 l). Se eliminan 2 l de disolvente a presión reducida. Se deja reposar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se aísla el precipitado resultante por filtración y se lava la torta con hexanos (2 x 2 l), dando el compuesto del título (569,9 g, 93 %) en forma de un sólido de color tostado pálido: EM (m/z): 431 (M+1). RMN de ¹H (399,81 MHz, DMSO): 8,91 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87-7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,00-6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,95 (d, J

= 1,3 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 1H).

Ejemplo 2

4-Cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida



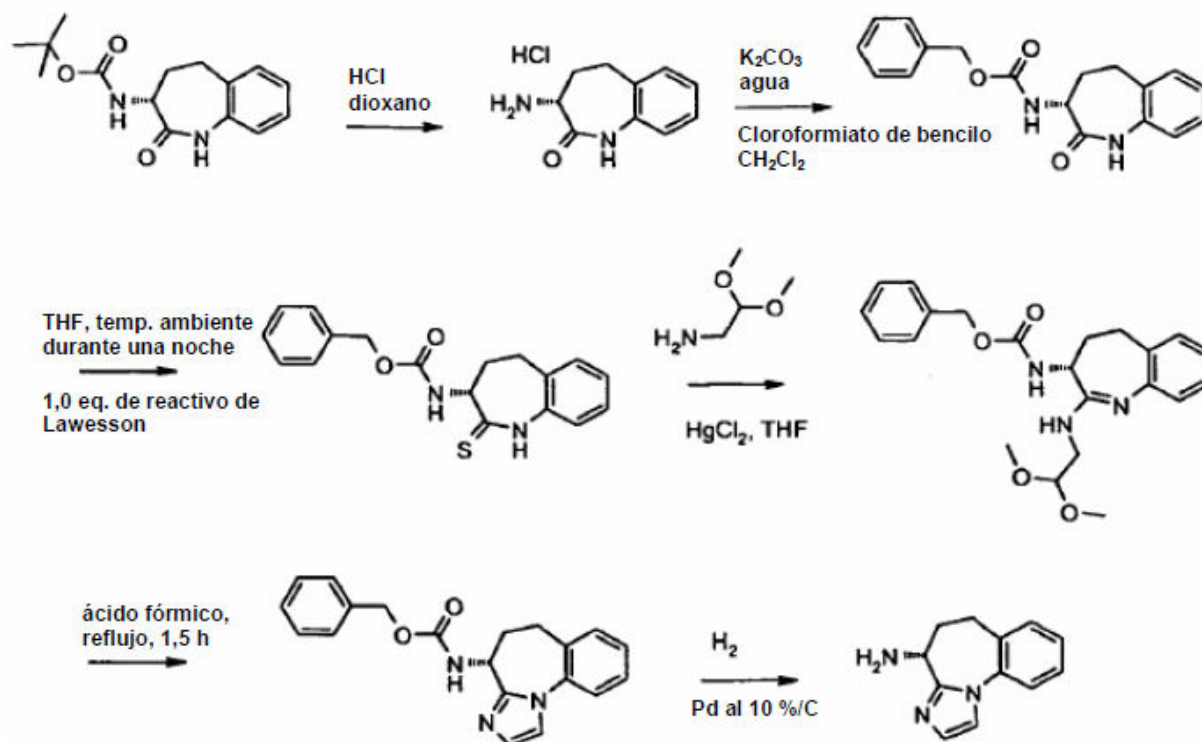
5

Se añade clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29 g, 151 mmol) a una suspensión a 10 °C de (*4R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina (30 g, 151 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (20 g, 151 mmol), trietilamina (41,97 ml, 301 mmol) y ácido 1-[(4-clorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico (40 g, 166 mmol) en THF (300 ml). Se retira el baño de hielo, se calienta la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Se vierte la mezcla en agua (1,0 l) y se extrae con acetato de etilo (1,0 l). Se lava la fase orgánica con bicarbonato de sodio saturado (500 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se suspende el residuo en acetato de etilo (300 ml) y se calienta hasta 71 °C. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra el precipitado y se lava con acetato de etilo (100 ml), dando el compuesto del título (38,8 g, 61 %): EM (m/z): 421 (M+1).

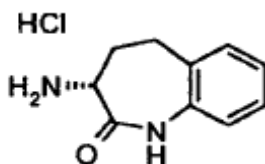
10

15

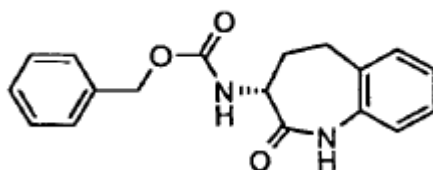
Esquema B



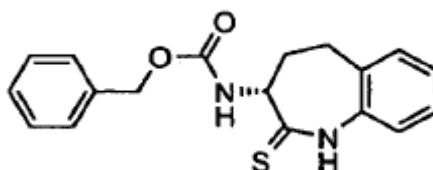
En el Esquema B, el procedimiento sintético quiral produce el isómero "*R*".

Preparación 11Clorhidrato de (3*R*)-3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona

- 5 Se suspende *N*-[(3*R*)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (preparado esencialmente mediante el procedimiento descrito en Armstrong III, Joseph D., y col., *Tetrahedron Let.* 35(20), pág. 3239-3242 (1994), (15 g, 54,28 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml, 1,17 mol) y se enfría en un baño de hielo. Se añade rápidamente HCl en dioxano (100 ml, 4,0 M) y se retira el baño tras la adición. Tras 3 horas, se añade más HCl en dioxano (100 ml, 4,0 M). Se agita la reacción durante aproximadamente 16 horas. Se recoge el sólido por filtración, se lava con un pequeño volumen de éter y se seca en un horno, produciendo el compuesto del título (11,2 g, 99 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 177 (M+1).
- 10

Preparación 12*N*-[(3*R*)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo

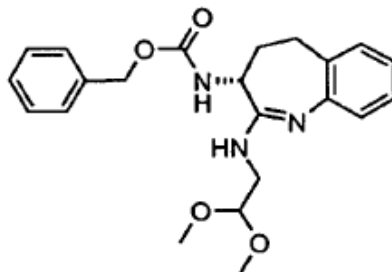
- 15 Se disuelve carbonato de potasio (K₂CO₃) (19,50 g, 141,06 mmol) en agua (36 ml) y se añade a una solución de sal de HCl de 1-amino-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzazepin-2-ona (6 g, 28,21 mmol) en diclorometano (CH₂Cl₂) (270 ml). Se añade clorocarbamato de bencilo (6,24 ml, 42,32 mmol) y se agita la mezcla de reacción vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y éter, y se seca en un horno de vacío, dando el compuesto del título (7,2 g, 82 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 311 (M+1).

Preparación 13*N*-[(3*R*)-2-tioxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo

- 25 Se añade el reactivo de Lawesson (12,25 g, 30,29 mmol) a una solución de *N*-[(3*R*)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (9,4 g, 30,29 mmol) en tetrahidrofurano (470 ml), y se agita la reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Se retira el precipitado por filtración y se desecha. Se concentra el filtrado a presión reducida y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida, dando un aceite espeso de color amarillo. Se añade éter al aceite espeso y se raspa, formándose un sólido. Se recoge el sólido por filtración y se lava con éter. Se tritura el sólido con éter y se recoge por filtración, dando el compuesto del título (7,28 g, 74 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 349 (M+23).
- 30

Preparación 14

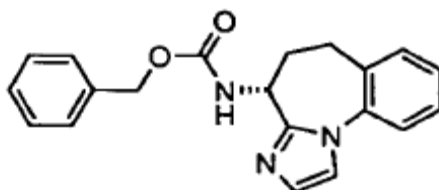
N-[(3*R*)-2-(2,2-Dimetoxietilamino)-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo



5 Se combinan *N*-[(3*R*)-2-tioxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (8,71 g, 26,68 mmol),
 dicloruro de mercurio (HgCl₂) (9,42 g, 34,69 mmol) y dimetilacetal de aminoacetaldehído (11,65 ml, 106,73 mmol) en
 tetrahidrofurano (250 ml), y se calienta hasta 55 °C durante 20 minutos. Se enfría la mezcla hasta la temperatura
 ambiente y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se lava la torta con THF y acetato de etilo, y se concentra el
 filtrado a presión reducida. Se disuelve el aceite resultante en diclorometano, se lava con agua caliente (x 4) y
 10 salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida, dando el compuesto
 del título (9,78 g, 92 %) en forma de un sólido: EM (m/z): 398 (M+1).

Preparación 15

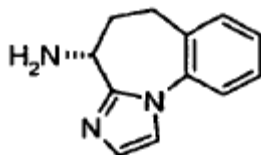
N-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamato de bencilo



15 Se disuelve *N*-[(3*R*)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (9,78 g,
 24,61 mmol) en ácido fórmico (60 ml, 96 %) y se calienta a 100 °C durante 1,5 horas. Se deja enfriar la mezcla y se
 retira el sedimento negro por filtración a través de un tapón de lana de vidrio. Se concentra el filtrado a presión
 reducida, se vierte en agua y se alcaliniza con NaOH 1 M. Se añade acetato de etilo al precipitado resultante y se
 separa la capa orgánica. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinan, se lavan (salmuera), se secan
 20 sobre sulfato de sodio y se concentran las capas orgánicas a presión reducida, dando el compuesto del título
 (6,95 g, 85 %): EM (m/z): 334 (M+1), ee del 97,8 %; tiempo de retención para el isómero 1 (isómero *R*) de 4,58 min;
 Isómero 2 (isómero *S*) de 3,20 min. (Columna Chiralpak AD-H; EtOH al 100 % con dimetiletilamina al 0,2 %; caudal
 de 1,0 ml/min; 225 nM).

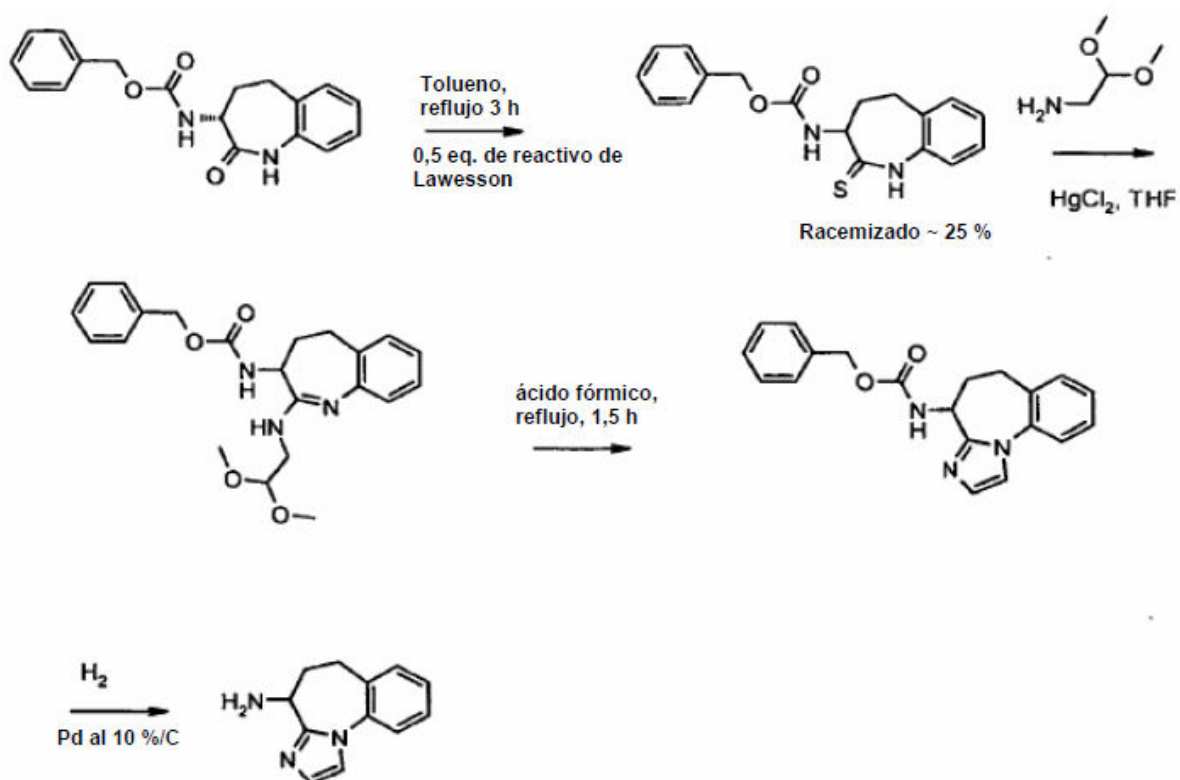
Preparación 16

(4*R*)-5,6-Dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina



25 Se disuelve *N*-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamato de bencilo (6,95 g, 20,85 mmol) en
 etanol absoluto (375 ml, 6,44 mol) y se añade paladio al 10 % sobre carbono (Pd/C) (0,70 g, 6,57 mmol). Se coloca
 la mezcla en un agitador de Parr bajo atmósfera de hidrógeno (H₂) durante 7 horas (413,68 kPa, temperatura
 ambiente). Se retira el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida, dando el compuesto del
 30 título (4,17 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo: EM (m/z): 200 (M+1).

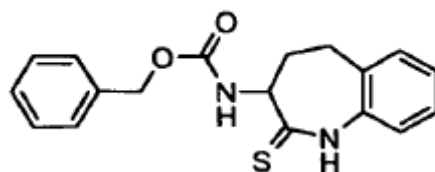
Esquema C



En el Esquema C, el procedimiento de síntesis produce una mezcla racémica.

Preparación 17

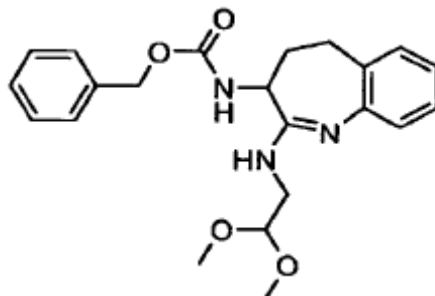
- 5 N-(2-tio-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-3-il)carbamato de bencilo



- 10 Se añade reactivo de Lawesson (6,52 g, 16,11 mmol) a una solución de N-[(3*R*)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (10,0 g, 32,22 mmol) en tolueno (120 ml), y se calienta la reacción bajo atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 2,5 horas. Se deja que se enfríe la reacción y se recoge el precipitado por filtración. Se lava (éter) la torta y seca en un horno de vacío, dando el compuesto del título (5,5 g, 16,8 mmol). Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica por cromatografía ultrarrápida (hexano al 30 %/CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂ al 100 %), dando el compuesto del título (3,48 g, 10,7 mmol). El compuesto está parcialmente racemizado. El rendimiento total del compuesto del título es del 85 %: EM (m/z): 327 (M+1).

Preparación 18

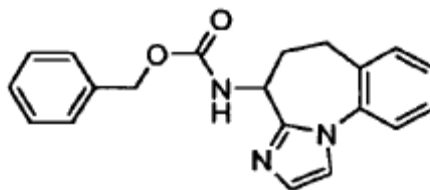
N-[2-(2,2-Dimetoxietilamino)-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo



- 5 Con *N*-(2-tioxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il)carbamato de bencilo (4,2 g, 12,87 mmol) como material de partida, se usa el procedimiento de la Preparación 14, dando el compuesto del título (4,68 g, 92 %) en forma de un sólido de color tostado: EM (m/z): 398 (M+1).

Preparación 19

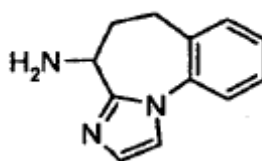
N-(5,6-Dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)carbamato de bencilo



- 10 Con *N*-[2-(2,2-dimetoxietilamino)-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (4,6 g, 11,57 mmol) como material de partida, se usa el procedimiento de la Preparación 15, dando el compuesto del título (3,8 g, 88 %): EM (m/z): 334 (M+1).

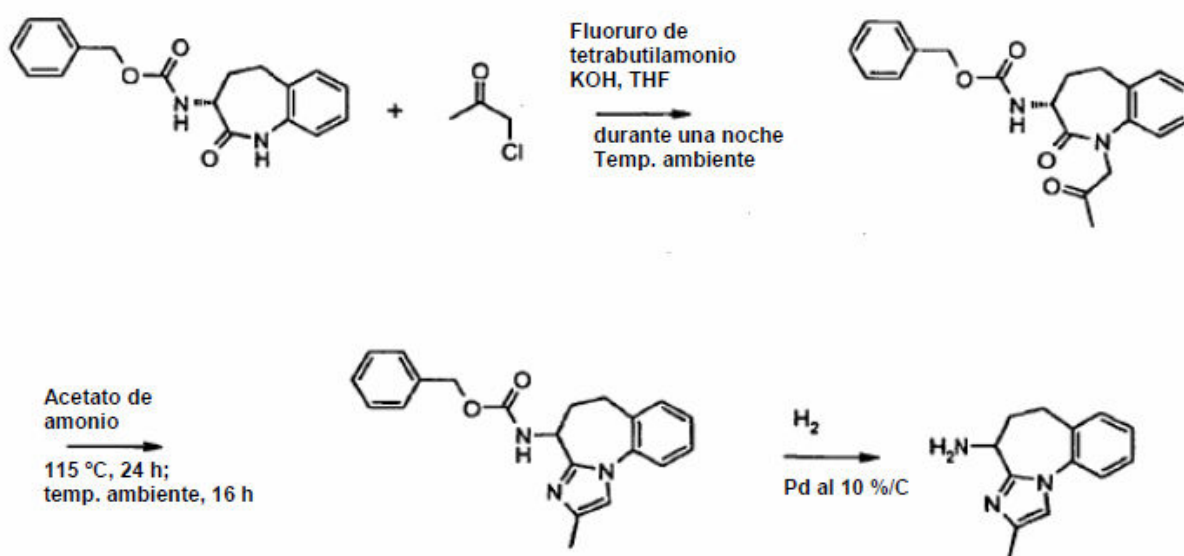
Preparación 20

5,6-Dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina



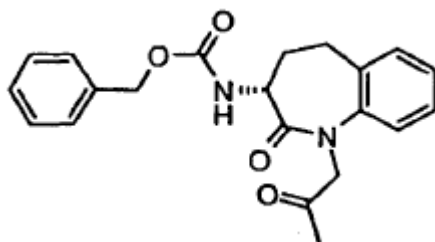
- 15 Con *N*-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)carbamato de bencilo (3,36 g, 10,08 mmol) como material de partida, se usa el procedimiento de la Preparación 16, dando el compuesto del título (2,2 g, 100 %) en forma de un aceite amarillo: EM (m/z): 200 (M+1).

Esquema D



Preparación 21

N-[(3*R*)-1-acetonil-2-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo



5

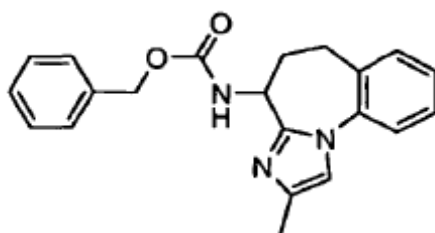
10

Se añade hidróxido de potasio en polvo (KOH) (0,72 g, 12,89 mmol) a una solución de *N*-[(3*R*)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (2,0 g, 6,44 mmol), cloroacetona (1,19 g, 12,89 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,29 ml, 1,29 mmol, solución 1 M en THF) en tetrahidrofurano (65 ml). Se agita la mezcla durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Se añade más hidróxido de potasio (0,361 g, 6,44 mmol), cloroacetona (0,59 g, 6,44 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (0,65 ml, 0,65 mmol, solución 1 M en THF) y THF (20 ml) a la reacción, y se agita durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 %/hexano a acetato de etilo al 100 %), dando el compuesto del título (1,64 g, 65 %): EM (m/z): 389 (M+23).

15

Preparación 22

N-(2-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)carbamato de bencilo

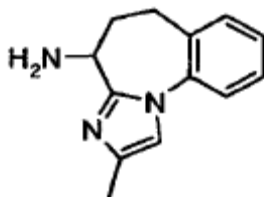


Se combina *N*-[(3*R*)-1-acetonil-2-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (0,7 g, 1,91 mmol) con acetato de amonio (2,94 g, 38,2 mmol) en ácido acético (20,0 ml), y se calienta a 115 °C durante 24 horas, y luego

- 5 se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua con hielo, se alcaliniza con hidróxido de amonio (28-30 %) y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 %/hexano a acetato de etilo al 50 %/hexano), a continuación, una columna SCX (metanol, después amoníaco 2 N al 10 % en metanol/CH₂CH), dando el compuesto del título (0,21 g, 32 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 348 (M+1). (Basándose en los compuestos finales elaborados a partir de este producto intermedio, el compuesto del título está parcialmente racemizado).

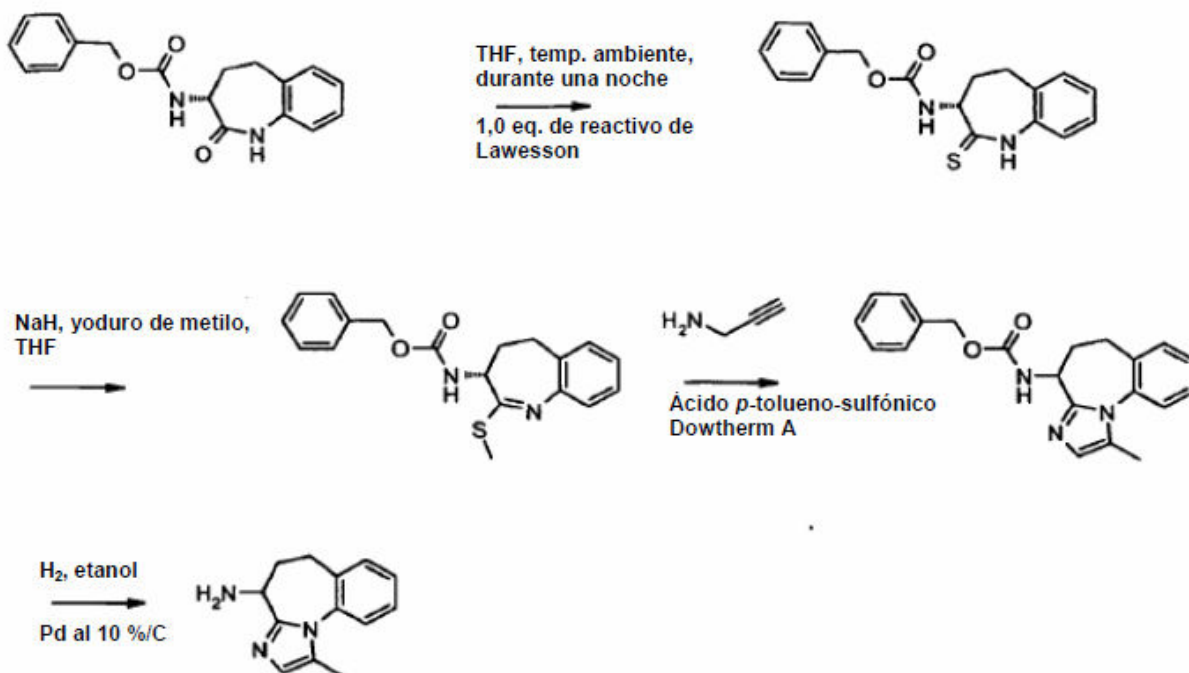
Preparación 23

2-Metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-amina



- 10 Con *N*-(2-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-il)carbamato de bencilo (0,19 g, 0,55 mmol) como material de partida, se usa el procedimiento en la Preparación 16, dando el compuesto del título (0,082 g, 69 %): EM (m/z): 214 (M+1).

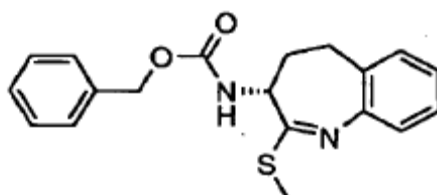
Esquema E



- 15

Preparación 24

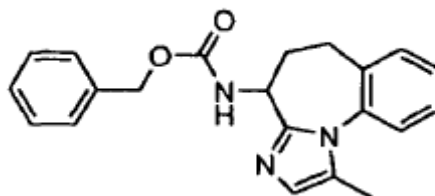
N-[(3*R*)-2-metilsulfanil-4,5-dihidro-3H-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo



Se disuelve *N*-[(3*R*)-2-tioxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (1,5 g, 4,60 mmol) en THF (40 ml), se enfría hasta 0 °C y se añade hidruro de sodio (NaH) (192,9 mg, 4,83 mmol, 60 % en aceite mineral) todo de una vez. Se retira el baño y se agita la reacción durante aproximadamente 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade yoduro de metilo (300 µl, 4,83 mmol) y se agita durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. Se concentra la reacción a presión reducida para eliminar la mayor parte del THF, se diluye el residuo con acetato de etilo, y se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentran las capas orgánicas a presión reducida, dando el compuesto del título (1,5 g, 96 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 341 (M+1).

Preparación 25

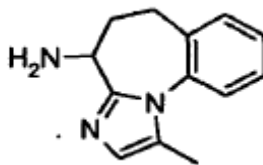
10 *N*-(1-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)carbamato de bencilo



Se combinan *N*-[(3*R*)-2-metilsulfanil-4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepin-3-il]carbamato de bencilo (500 mg, 1,47 mmol), propargilamina (197,28 µl, 2,94 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (30 mg, 157,71 µmol) en mezcla de feniléter-bifenilo (2 ml, 6,53 mmol) (Dowtherm A), y se agita la mezcla durante aproximadamente 45 minutos a 180 °C. Se enfría la reacción, y se añade éter (20 ml) y luego HCl 2 M (20 ml). Se agita durante unos cuantos minutos, se retira la capa acuosa y se extrae la capa orgánica con HCl 2 N (x 2). Se combinan las capas acuosas y se alcalinizan con hidróxido de amonio (28 %) hasta pH alcalino. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca en un horno de vacío. Se purifica el precipitado mediante cromatografía ultrarrápida (50 % de una solución al 5 % de amoníaco/metanol (2 M) en diclorometano a 90 % de la solución al 5 %), dando el compuesto del título (358 mg, 70 %) en forma de un sólido blanquecino: EM (m/z): 348 (M+1). Tiempo de retención para el isómero 1 (isómero *S*) = 3,3 min; Isómero 2 (isómero *R*) = 3,7 min. (Columna Chiralpak AD-H; EtOH al 100 % con dimetiletilamina al 0,2 %; caudal de 1,0 ml/min; 225 nM). El análisis quiral indica una racemización del aproximadamente 20 %.

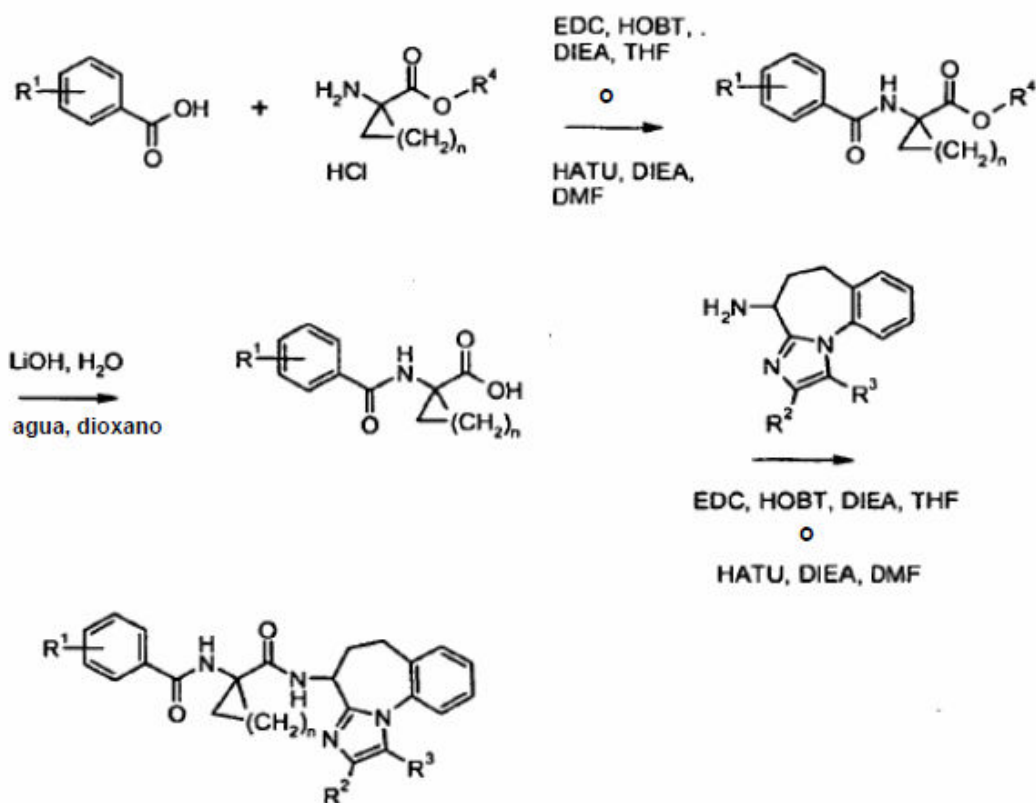
Preparación 26

25 1-Metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina



Se combinan *N*-(1-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)carbamato de bencilo (0,99 g, 2,85 mmol) y Pd al 10 %/C (200 mg, 1,88 mmol) en etanol absoluto (50 ml). Se coloca la mezcla en un agitador de Parr durante 7 horas (hidrógeno (H₂) 413,68 kPa, temperatura ambiente). Se retira el catalizador por filtración, se añade Pd al 10 %/C (200 mg, 1,88 mmol) al filtrado, y se coloca la mezcla en un agitador de Parr durante 7 horas más (413,68 kPa, temperatura ambiente). Tras 7 horas, se añade más Pd al 10 %/C (189 mg, 1,78 mmol) y se agita durante 7 horas más. Se retira el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida, dando el compuesto del título (0,53 g, 87 %): EM (m/z): 214 (M+1).

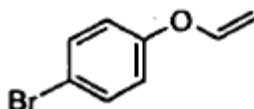
Esquema F



- 5 En el Esquema F, R^1 es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O}$ -ciclopropilo, $-\text{O-CH}_2\text{-fenilo}$, $-\text{OC(H)F}_2$ y $-\text{OCF}_3$; R^2 es seleccionado del grupo que consiste en H y CH_3 ; R^3 es seleccionado del grupo que consiste en H y CH_3 , con la condición de que al menos uno del grupo que consta en R^2 y R^3 sea H; $n = 1, 2$ o 3 ; y R^4 puede ser CH_3 o CH_2CH_3 . Preferentemente, R^4 es CH_2CH_3 .

Preparación 27

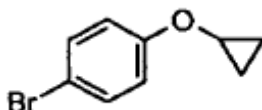
1-Bromo-4-viniloxi-benceno



- 10 A una mezcla de 4-bromofenol (75 g, 433,5 mmol), eteniléster de ácido acético (80,5 ml, 867,0 mmol) y carbonato de sodio (27,6 g, 260,10 mmol) en tolueno (430 ml), se añade di-mu-clorobis((1,2,5,6-eta)-1,5-ciclooctadien)diiridio (2,9 g, 4,34 mmol), y se calienta la mezcla a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (EtOAc) (300 ml) y se lava una vez con agua (400 ml). Se separa la parte orgánica y se lava una vez con salmuera (250 ml). Se seca el material sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica la mezcla en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 5 %/Hex), dando el compuesto del título (63,5 g, 74 %): CG-EM: 198.
- 15

Preparación 28

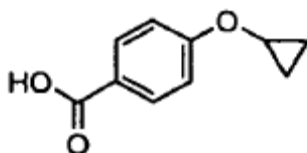
1-Bromo-4-(ciclopropoxi)benceno



5 A una solución a 0 °C de 1-bromo-4-viniloxi-benceno (31,75 g, 159,51 mmol) y cloroyodometano (101,3 g, 574,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (410 ml), se añade lentamente dietilcinc (1 M en heptano, 380 ml) durante 1 h mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 °C. Se agita la mezcla blanca a 0-5 °C durante 2 horas. Se inactiva la reacción lentamente a 5 °C con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml, exotérmica) y se separan las capas. Se extrae la capa acuosa con éter dietílico (2 x 200 ml). Se combinan las capas orgánicas, se lavan con cloruro de amonio saturado (400 ml), se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (33 g, 97 %) en forma de un aceite: CG-EM: 212.

Preparación 29

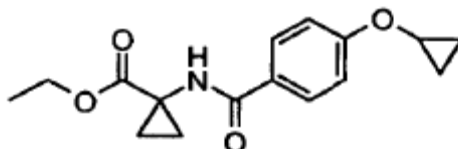
Ácido 4-(ciclopropoxi)benzoico



10 A una solución a -78 °C de 1-bromo-4-(ciclopropoxi)benceno (33 g, 154,9 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml), se añade butil-litio 1,6 M en hexano (96,8 ml, 154,9 mmol) mientras se mantiene una temperatura por debajo de -70 °C. Se agita la mezcla a -78 °C durante 20 minutos después de la adición. Se añade hielo seco (464,6 mmol) en 3 porciones cada 5 minutos. Se agita la mezcla a -78 °C durante 30 minutos. Se retira el baño de enfriamiento y se inactiva la mezcla con bisulfato de sodio al 10 % (NaHSO₄) (200 ml). Se calienta la mezcla hasta la temperatura ambiente y se extrae 3 veces con EtOAc (300 ml). Se combinan los extractos orgánicos y se lavan una vez con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se suspende el residuo en éter dietílico y se filtra. Se seca el sólido en un horno de vacío, dando el compuesto del título (12,9 g, 47 %): EM (m/z): 179 (M+1).

20 Preparación 30

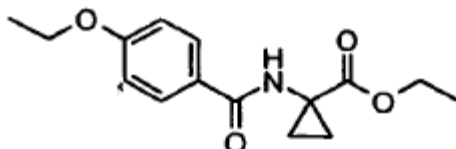
1-[[4(Ciclopropoxi)benzoil]amino]ciclopropanocarboxilato de etilo



25 A una suspensión a 0 °C de ácido 4-ciclopropoxibenzoico (24,5 g, 137,3 mmol) en diclorometano (350 ml) que contiene 2 gotas de DMF, se añade lentamente cloruro de oxalilo (23,8 ml, 274,7 mmol). Tras la adición, se retira el baño de enfriamiento y se agita durante 2 horas. Se concentra el material hasta la sequedad a presión reducida. Se disuelve el residuo en diclorometano (500 ml), y luego se añade clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (Indofine N° 04-265, 24,9 g, 150,5 mmol) y trietilamina (57,2 ml, 410,4 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Se lava la mezcla una vez con NaHSO₄ al 10 % (250 ml). Se separa la parte orgánica y se extrae la parte acuosa 2 veces con diclorometano (200 ml). Se combina la parte orgánica, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 45 %/Hex), dando el compuesto del título (33,7 g, 85 %): EM (m/z): 290 (M+1).

Preparación 31

1-[(4-Etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo

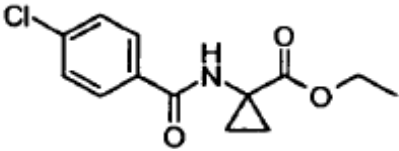
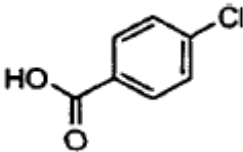
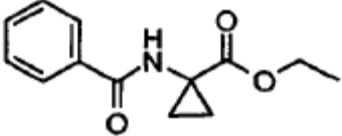
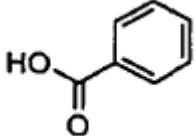
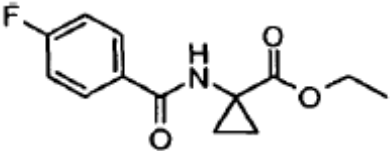
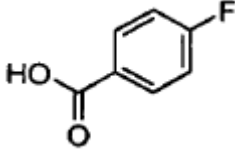
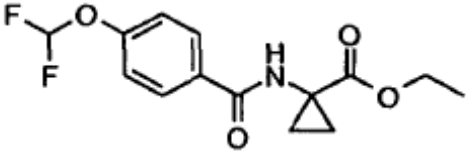
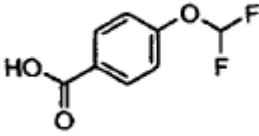
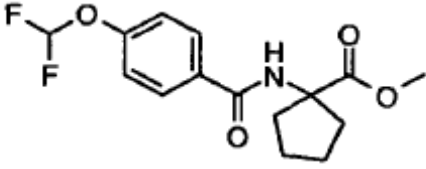
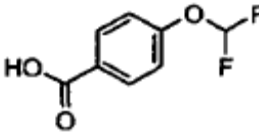


35

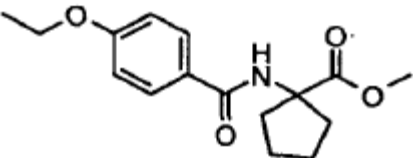
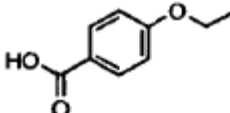
5 Se combinan ácido 4-etoxibenzoico (10,0 g, 60,18 mmol), clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (disponible en el mercado, 10,96 g, 66,19 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (13,84 g, 72,21 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (9,76 g, 72,21 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml). Se añade diisopropiletilamina (DIEA) (23,09 ml, 132,39 mmol) durante 3-5 minutos y se agita la reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con HCl diluido, NaHCO₃ diluido y después con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por recristalización en etanol, dando el compuesto del título (13,93 g, 84 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 278 (M+1).

10 Las preparaciones de la Tabla 1 se pueden realizar esencialmente según lo descrito por el procedimiento de la Preparación 31 usando el reactivo de la Columna 3 en lugar de ácido 4-etoxibenzoico, y luego se pueden usar sin purificación o someter a purificación mediante recristalización (etanol o metanol) o cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/hexanos que varía del 10-50 %). Para las Preparaciones 36 y 37, se usa clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (disponible en el mercado) en lugar de clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo. Las Preparaciones 32 y 35 se purifican por recristalización en etanol. Las Preparaciones 33 y 34 se purifican por cromatografía ultrarrápida. La Preparación 36 se puede usar sin purificación. La Preparación 37 se purifica por recristalización en metanol.

Tabla 1

Preparación	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos físicos EM (m/z)
32	 1-[(4-clorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo		268 (M+1)
33	 1-benzamidociclopropano-carboxilato de etilo		234 (M+1)
34	 1-[(4-fluorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo		248 (M+1)
35	 1-[[4-(difluorometoxi)benzoil]amino]ciclopropanocarboxilato de etilo		300 (M+1)
36	 1-[[4-(difluorometoxi)benzoil]amino]ciclopentanocarboxilato de metilo		314 (M+1)

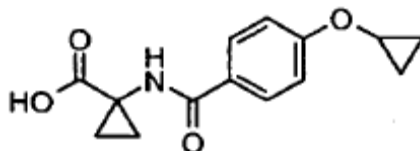
(Continuación)

Preparación	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos físicos EM (m/z)
37	 1-[[4-etoibenzoil]amino]ciclopentanocarboxilato de metilo		292 (M+1)

Preparación 38

Ácido 1-[[4(ciclopropoxi)benzoil]amino]ciclopropanocarboxílico

5



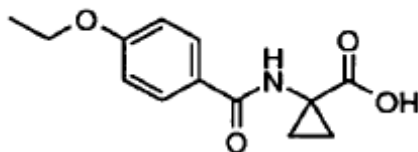
10

A una solución de 1-(4-ciclopropoxibenzamido)ciclopropanocarboxilato de etilo (33,7 g, 6,48 mmol) en etanol (380 ml), se añade hidróxido de sodio (174,7 ml, 174,7 mmol) y se agita la mezcla a 65 °C durante 3 horas. Se enfría el material hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para eliminar el etanol. Se acidifica el residuo con NaHSO₄ al 10 %. Se filtra el sólido resultante y se lava con agua (x 3) y éter dietílico (x 2). Se seca el material en un horno de vacío, dando el compuesto del título (29,9 g, 98 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 262 (M+1).

Preparación 39

Ácido 1-[[4-etoibenzoil]amino]ciclopropanocarboxílico

15

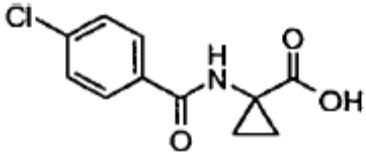
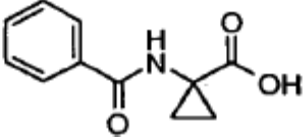
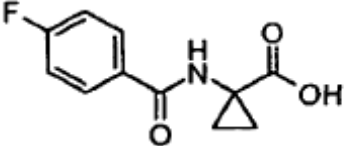
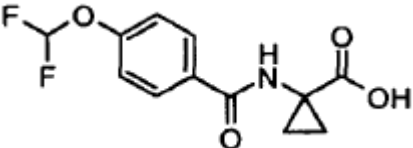
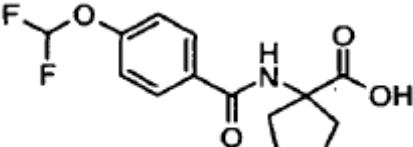
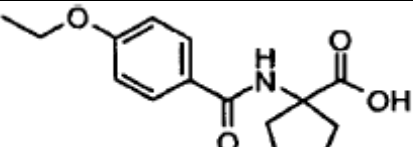


20

Se disuelve 1-[[4-etoibenzoil]amino]ciclopropanocarboxilato de etilo (4,25 g, 15,33 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y se añade hidróxido de litio (LiOH) (3,22 g, 76,63 mmol) disuelto en agua (30 ml). Se agita la reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla a presión reducida, se añade agua, se acidifica con HCl 5 N y se recoge el precipitado por filtración, dando el compuesto del título (2,8 g, 73 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 248 (M+1).

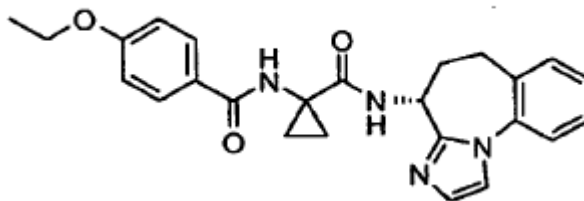
Las preparaciones de la Tabla 2 se pueden preparar esencialmente según lo descrito por el procedimiento de desprotección de la Preparación 39.

Tabla 2

Preparación	Estructura y nombre químico	Datos físicos, EM (m/z)
40	 Ácido 1-[(4-clorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico	240 (M+1)
41	 Ácido 1-benzamidociclopropano-carboxílico	240 (M-1)
42	 Ácido 1-[(4-fluorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico	445 (2M-1)
43	 Ácido 1-[[4-(difluorometoxi)benzoil]amino]ciclopropanocarboxílico	272 (M+1)
44	 Ácido 1-[[4-(difluorometoxi)benzoil]amino]ciclopentanocarboxílico	298 (M-1)
45	 Ácido 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopentanocarboxílico	278 (M+1)

Ejemplo 3

N-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida



5

10

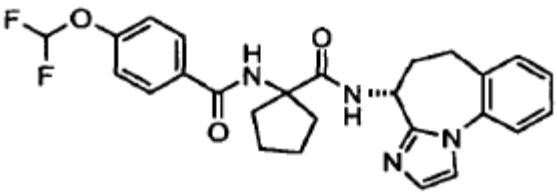
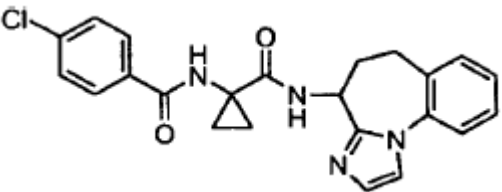
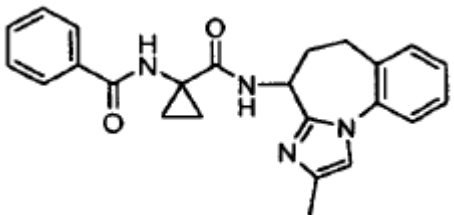
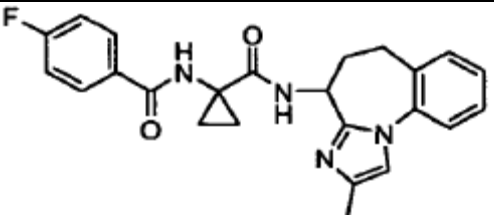
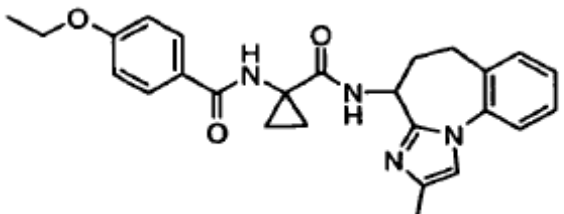
Se combinan (*4R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina (0,50 g, 2,51 mmol), ácido 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico (0,75 mg, 3,01 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (407 mg, 3,01 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (577 mg, 3,01 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). Se añade diisopropiletilamina (0,53 ml, 3,01 mmol) y se agita la reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico

saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 %/hexanos a EtOAc al 100 %), dando el compuesto del título (860 mg, 80 %): EM (m/z): 431 (M+1).

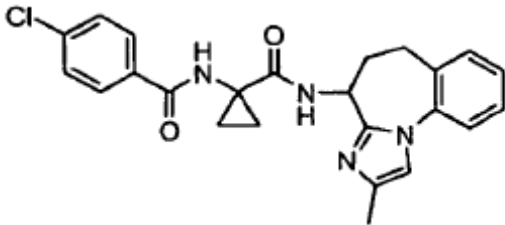
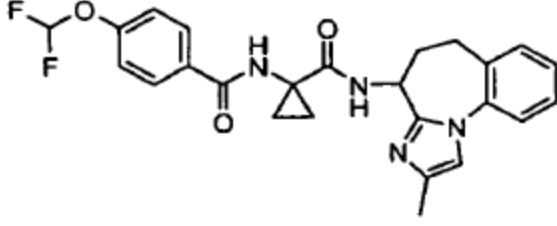
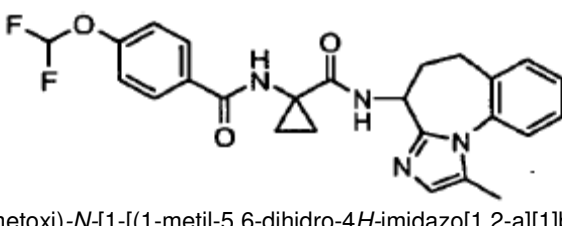
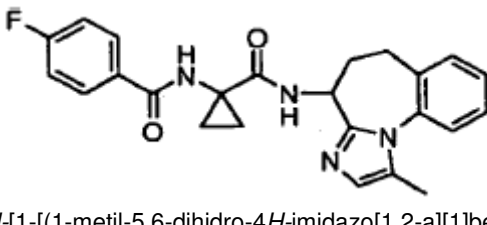
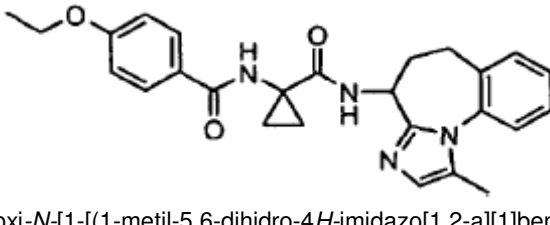
Los Ejemplos de la Tabla 3 se pueden preparar esencialmente según lo descrito por el procedimiento del Ejemplo 3.

5

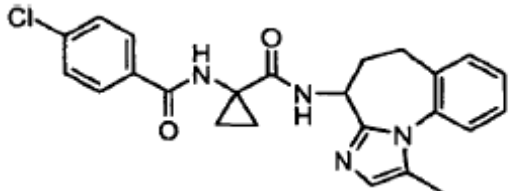
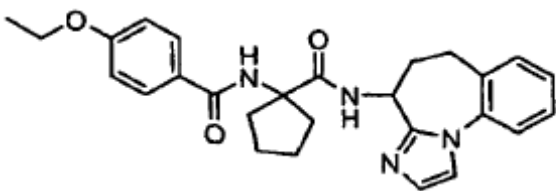
Tabla 3

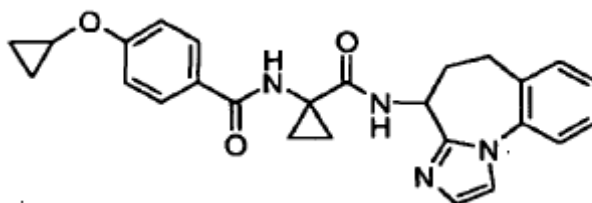
Preparación	Estructura y nombre químico	Datos físicos, EM (m/z)
4	 <p>4-(difluorometoxi)-N-[1-[(4R)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopentil]benzamida</p>	481 (M+1)
5	 <p>4-cloro-N-[1-(5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-il)carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	421 (M+1)
6	 <p>N-[1-[(2-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-il)carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	401 (M+1)
7	 <p>4-fluoro-N-[1-[(2-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-il)carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	419 (M+1)
8	 <p>4-etoxi-N-[1-[(2-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-il)carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	445 (M+1)

(Continuación)

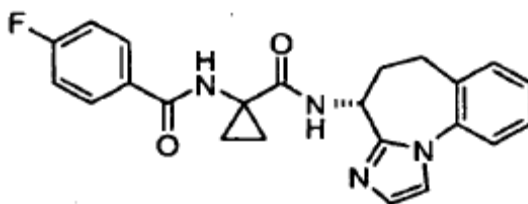
Preparación	Estructura y nombre químico	Datos físicos, EM (m/z)
9	 <p data-bbox="448 618 1174 674">4-cloro-<i>N</i>-[1-[(2-metil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il)carbamoi]ciclopropil]benzamida</p>	435 (M+1)
10	 <p data-bbox="392 909 1225 965">4-(difluorometoxi)-<i>N</i>-[1-[(2-metil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il)carbamoi]ciclopropil]benzamida</p>	467 (M+1)
11	 <p data-bbox="392 1200 1225 1256">4-(difluorometoxi)-<i>N</i>-[1-[(1-metil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il)carbamoi]ciclopropil]benzamida</p>	467 (M+1)
12	 <p data-bbox="443 1491 1177 1547">4-fluoro-<i>N</i>-[1-[(1-metil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il)carbamoi]ciclopropil]benzamida</p>	419 (M+1)
13	 <p data-bbox="448 1783 1174 1827">4-etoxi-<i>N</i>-[1-[(1-metil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il)carbamoi]ciclopropil]benzamida</p>	445 (M+1)

(Continuación)

Preparación	Estructura y nombre químico	Datos físicos, EM (m/z)
14	 <p>4-cloro-<i>N</i>-[1-[(1-metil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il)carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	435 (M+1)
15	 <p><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-ilcarbamoil]ciclopentil]-4-etoxibenzamida</p>	459 (M+1)

Preparación 464-(Ciclopropoxi)-*N*-[1-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-ilcarbamoil]ciclopropil]benzamida

- 5 A una mezcla de 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina (400 mg, 2,01 mmol), ácido 1-(4-ciclopropoxibenzamido)ciclopropanocarboxílico (577 mg, 2,21 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (462 mg, 2,41 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (369 mg, 2,41 mmol) en diclorometano (8 ml), se añade trietilamina (1,26 ml, 9,03 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 % al 5 %/diclorometano), dando el compuesto del título (791 mg, 89 %) en forma de una espuma de color tostado: EM (m/z): 443 (M+1).

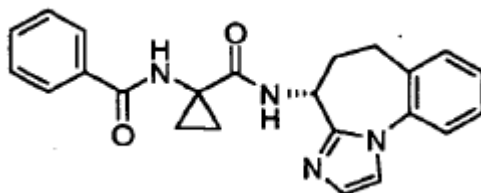
Ejemplo 16*N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-fluoro-benzamida

- 15 Se combinan (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina (95,0 mg, 0,48 mmol), ácido 1-[(4-fluorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico (128,0 mg, 0,57 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (218,0 mg, 0,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se añade diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,19 mmol) y se agita la reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico

saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (solución de amoníaco al 3 % (2 M) en metanol/diclorometano), dando el compuesto del título (131,0 mg, 68 %): EM (m/z): 405 (M+1).

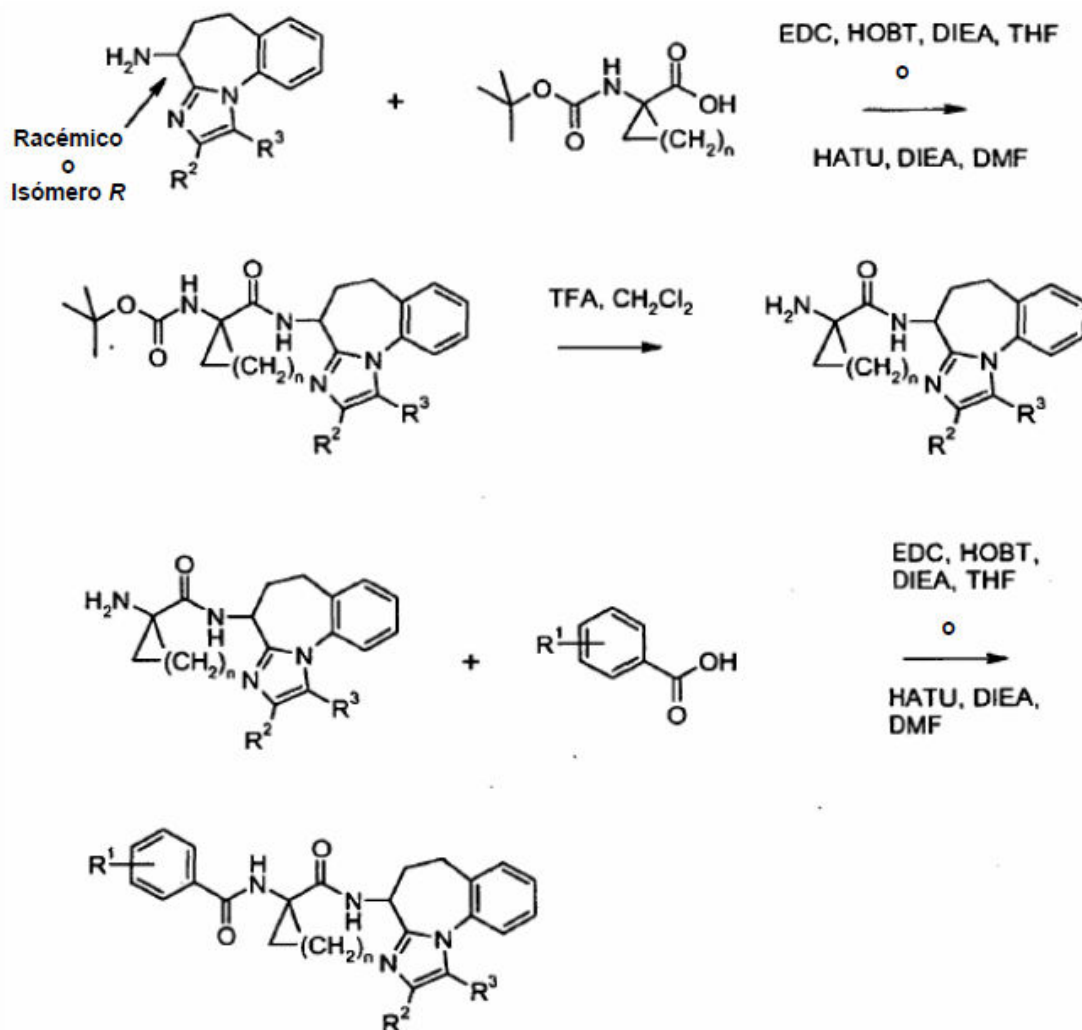
Ejemplo 17

5 N-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida



El Ejemplo 17 se puede preparar esencialmente según lo descrito por el procedimiento del Ejemplo 17. EM (m/z): 387 (M+1). Rendimiento del 63 %.

Esquema G



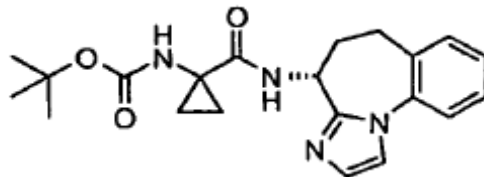
10

En el Esquema G, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-O$ -ciclopropilo, $-O-CH_2$ -fenilo, $-OC(H)F_2$ y $-OCF_3$; R^2 es seleccionado del grupo que consiste en H y CH_3 ; R^3 es seleccionado del grupo que consiste en H y CH_3 , con la condición de que al menos uno del grupo que consiste en R^2 y R^3 sea H; y $n = 1, 2$ o 3 .

15

Preparación 47

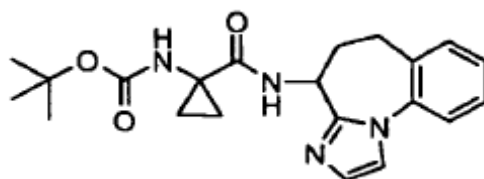
N-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo



5 Se combinan (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina (570 mg, 2,86 mmol), ácido 1-(*tert*-
 5 butoxycarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (disponible en el mercado, 633,19 mg, 3,15 mmol), 1-
 hidroxibenzotriazol (464 mg, 3,43 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (658 mg;
 3,43 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añade diisopropiletilamina (599 μ l, 3,43 mmol) y se agita la reacción
 durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la reacción con
 10 acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio diluido y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra
 la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 %/hexanos a
 EtOAc al 85 %/hexanos), dando el compuesto del título (860 mg, 79 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 383
 (M+1).

Preparación 48

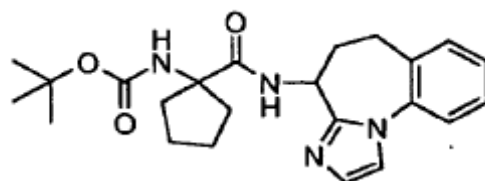
N-[1-(5,6-Dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-ilcarbamoil]ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo



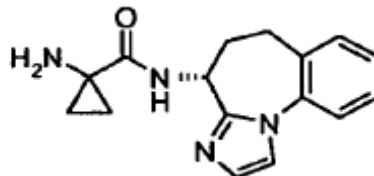
15 La Preparación 48 se puede elaborar esencialmente según lo descrito por el procedimiento de la Preparación 47,
 pero usando 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina. Se purifica por cromatografía ultrarrápida usando
 un gradiente en el intervalo de acetato etilo al 30-95 %/hexano. EM (m/z): 383 (M+1).

Preparación 49

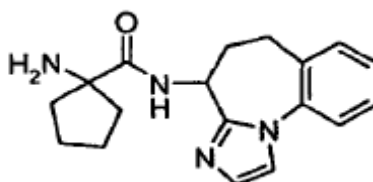
20 *N*-[1-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-ilcarbamoil]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo



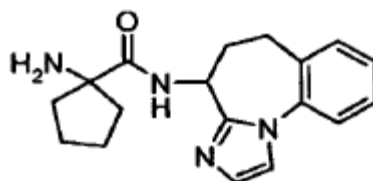
25 La Preparación 49 se puede elaborar esencialmente según lo descrito por el procedimiento de la Preparación 47,
 pero usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (disponible en el mercado). Se purifica por
 cromatografía ultrarrápida usando un gradiente en el intervalo de acetato de etilo al 20-90 %/hexano. EM (m/z): 411
 (M+1).

Preparación 501-Amino-*N*-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]ciclopropanocarboxamida

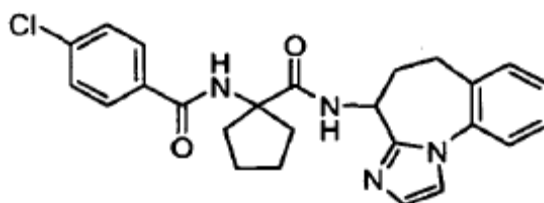
5 Se disuelve *N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo (856 mg, 2,24 mmol) en diclorometano (20 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se añade ácido trifluoroacético (10 ml, 132,25 mmol). Se retira el baño y se agita la reacción durante 1 hora. Se concentra la mezcla a presión reducida y se añade acetato de etilo. Se lava con NaOH 1 N y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida, dando el compuesto del título (470 mg 74 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 283 (M+1).

10 Preparación 511-Amino-*N*-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)ciclopentanocarboxamida

15 La Preparación 51 se puede elaborar esencialmente según lo descrito por el procedimiento de la Preparación 50, pero usando *N*-[1-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-ilcarbamoil]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo. EM (m/z): 311 (M-1).

Preparación 521-Amino-*N*-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)ciclopropanocarboxamida

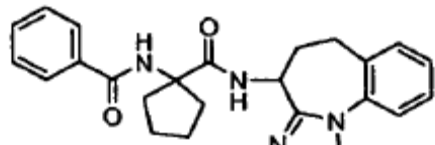
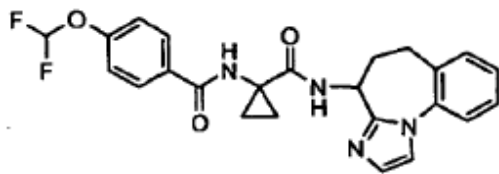
20 La Preparación 52 se puede elaborar esencialmente según lo descrito por el procedimiento de la Preparación 50, pero usando *N*-[1-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-ilcarbamoil]ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo. EM (m/z): 283 (M+1).

Ejemplo 184-Cloro-*N*-[1-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-ilcarbamoil]ciclopentil]benzamida

5 Se combinan 1-amino-*N*-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il)ciclopentanocarboxamida (158 mg, 509,02 μ mol), ácido 4-clorobenzoico (95,64 mg, 610,83 μ mol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (117,10 mg, 610,83 μ mol) y 1-hidroxibenzotriazol (82,54 mg, 610,83 μ mol) en tetrahidrofurano (12 ml). Se añade diisopropiletilamina (106,53 μ l, 610,83 μ mol) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Se diluye la reacción con EtOAc, se lava con bicarbonato de sodio diluido y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (0-40 % de una solución al 5 % de amoniaco/metanol/diclorometano (2 N)/diclorometano), dando el compuesto del título (101,0 mg, 44 %): EM (m/z): 449 (M+1).

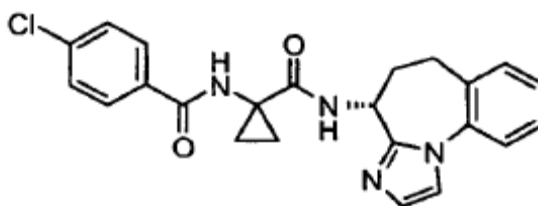
10 Los Ejemplos de la Tabla 4 se pueden preparar esencialmente según lo descrito por el procedimiento del Ejemplo 18, pero usando los reactivos enumerados en la columna 3. Para la purificación, se usa cromatografía ultrarrápida usando una solución de amoniaco al 5 % (2 M) en metanol en gradiente de diclorometano/diclorometano que varía del 0 al 80 %.

Tabla 4

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivos	Datos físicos EM (m/z)
19	 <p><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il-carbamoyl)ciclopentil]benzamida</p>	1-amino- <i>N</i> -(5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il)ciclopentanocarboxamida y ácido benzoico	415 (M+1)
20	 <p>4-(difluorometoxi)-<i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il-carbamoyl)ciclopropil]benzamida</p>	1-amino- <i>N</i> -(5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 4-(difluorometoxi)benzoico	452 (M+1)

Ejemplo 21

15 4-Cloro-*N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoyl]ciclopropil]benzamida

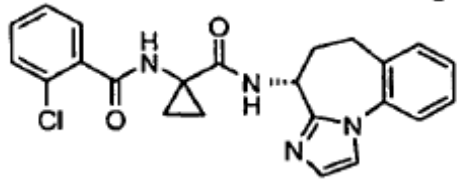
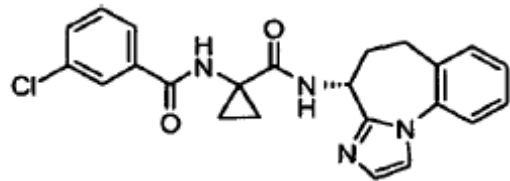
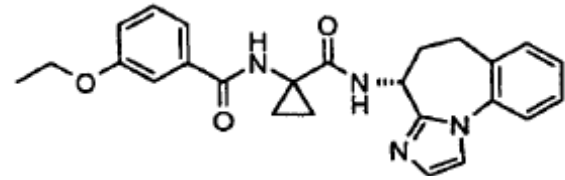
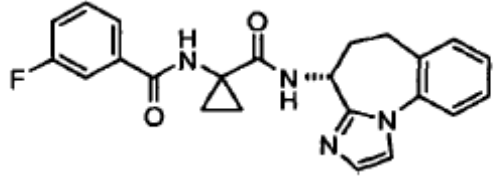
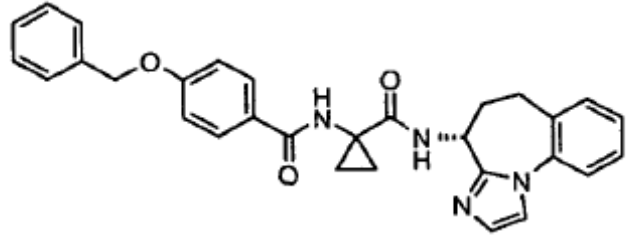
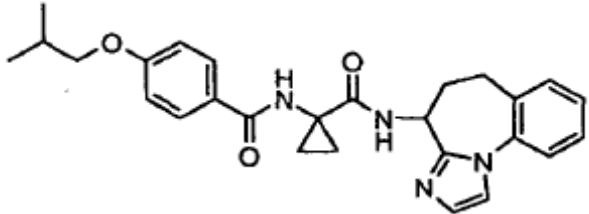


20 Se combinan 1-amino-*N*-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]ciclopropanocarboxamida (160 mg, 0,57 mmol), ácido 4-clorobenzoico (106 mg, 0,68 mmol) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (259,0 mg, 0,68 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se añade diisopropiletilamina (DIEA) (0,25 ml, 1,42 mmol) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio, agua (x 2) y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40 %/hexanos a EtOAc al 100 %), dando el compuesto del título (190,0 mg, 80 %): EM (m/z): 421 (M+1).

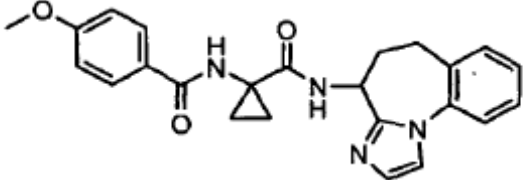
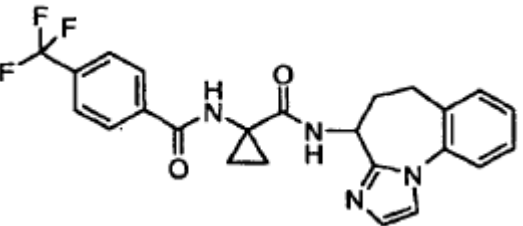
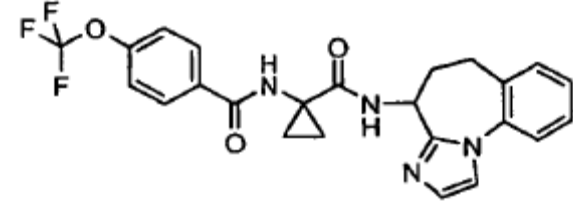
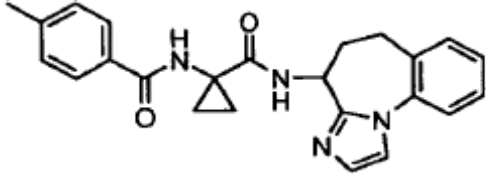
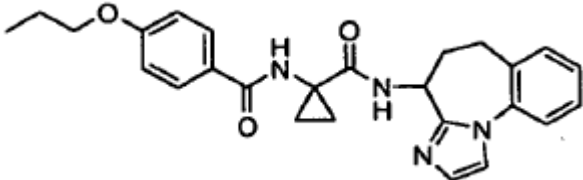
25 Los ejemplos de la Tabla 5 se pueden preparar esencialmente según lo descrito por el procedimiento del Ejemplo 21 usando el reactivo en la Columna 3 en lugar de ácido 4-clorobenzoico, y usando tiempos de reacción de aproximadamente 16 horas con aminas quirales y racémicas. La purificación se realiza por cromatografía

ultrarrápida usando bien (Procedimiento 1; Ejemplos 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31 y 32): una solución de amoníaco (2 M) al 3-5 % en metanol en gradiente de diclorometano/diclorometano que varía del 0-100 % o (Procedimiento 2; Ejemplos 26): un gradiente de acetato de etilo/hexano que varía del 25 al 90 %.

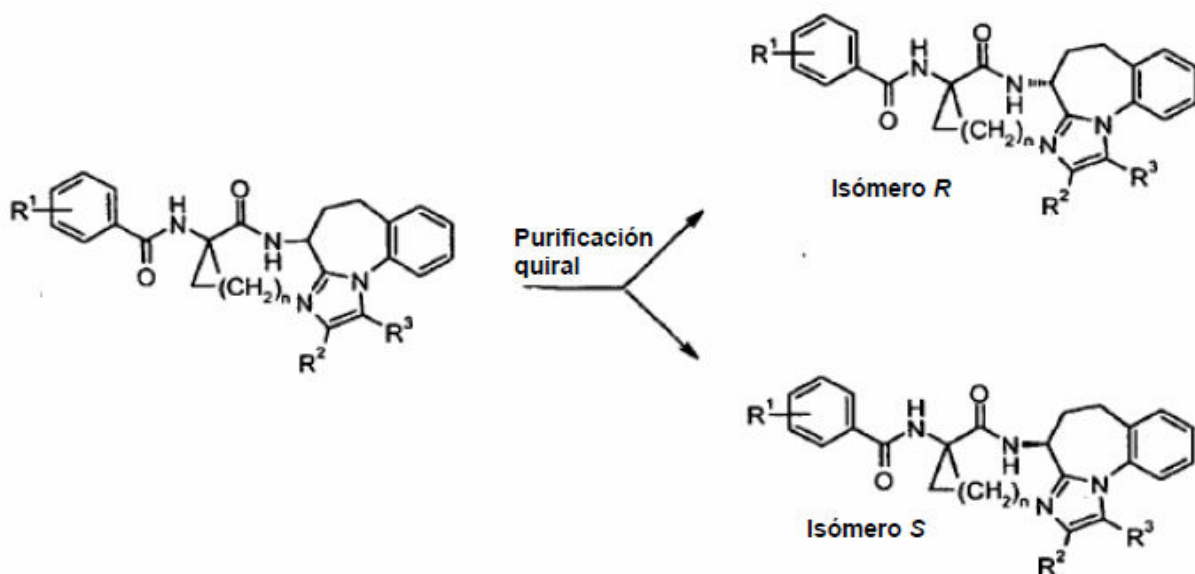
Tabla 5

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivos	Datos físicos EM (m/z)
22	 <p>2-cloro-<i>N</i>-[1-[[4<i>R</i>]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	ácido 2-cloro-benzoico	421 (M+1)
23	 <p>3-cloro-<i>N</i>-[1-[[4<i>R</i>]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	ácido 3-cloro-benzoico	421 (M+1)
24	 <p><i>N</i>-[1-[[4<i>R</i>]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-3-etoxi-benzamida</p>	ácido 3-etoxi-benzoico	431 (M+1)
25	 <p><i>N</i>-[1-[[4<i>R</i>]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-3-fluoro-benzamida</p>	ácido 3-fluoro-benzoico	405 (M+1)
26	 <p>4-benciloxi-<i>N</i>-[1-[[4<i>R</i>]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida</p>	ácido 4-benciloxi-benzoico	493 (M+1)
27	 <p><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-isobutoxi-benzamida</p>	ácido 4-isobutoxi-benzoico	459 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivos	Datos físicos EM (m/z)
28	 <p data-bbox="344 568 900 622"><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-yl)carbamoil]ciclopropil]-4-metoxibenzamida</p>	ácido 4-metoxi-benzoico	417(M+1)
29	 <p data-bbox="344 864 900 916"><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-yl)carbamoil]ciclopropil]-4-(trifluorometil)benzamida</p>	ácido 4-trifluoro-metil-benzoico	455 (M+1)
30	 <p data-bbox="344 1135 900 1187"><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-yl)carbamoil]ciclopropil]-4-(trifluorometoxi)benzamida</p>	ácido 4-trifluoro-metoxi-benzoico	471 (M+1)
31	 <p data-bbox="344 1384 900 1435"><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-yl)carbamoil]ciclopropil]-4-metil-benzamida</p>	ácido 4-metil-benzoico	401 (M+1)
32	 <p data-bbox="344 1632 900 1684"><i>N</i>-[1-(5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>a</i>][1]benzazepin-4-yl)carbamoil]ciclopropil]-4-propoxi-benzamida</p>	ácido 4-propoxi-benzoico	445 (M+1)

Esquema H



Se puede separar la mezcla racémica y aislar los isómeros en las condiciones de cromatografía enumeradas en los Procedimientos A, B, C, D, E y F.

- 5 Las mezclas racémicas se pueden separar en los isómeros *R* y *S*. Condiciones para la cromatografía quiral:

Procedimiento A

CFS - columna quiral: Chiralpak AD-H

Eluyente: condiciones isocráticas con un intervalo del 20-30 % de etanol con un modificador de isopropilamina al 0,2 % y CO₂.

- 10 Señal detectada a una longitud de onda de 225 nm.

Procedimiento B

CFS - columna quiral: Chiralpak AD-H

Eluyente: condiciones isocráticas con un intervalo del 25-40 % de isopropanol con un modificador de isopropilamina al 0,2 % y CO₂.

- 15 Señal detectada a una longitud de onda de 225 nm.

Procedimiento C

CFS - columna quiral: Chiralpak OD-H

Eluyente: condiciones isocráticas con etanol al 20 % con un modificador de isopropilamina al 0,2 % y CO₂.

Señal detectada a una longitud de onda de 225 nm.

20 Procedimiento D

CFS - columna quiral: Chiralpak OD-H

Eluyente: condiciones isocráticas con un intervalo del 15-20 % de metanol con un modificador de isopropilamina al 0,2 % y CO₂.

Señal detectada a una longitud de onda de 225 nm.

25 Procedimiento E

CL - columna quiral: Chiralpak AD-H

Eluyente: condiciones isocráticas con metanol al 100 % con un modificador de isopropilamina al 0,2 %.

Señal detectada a una longitud de onda de 225 nm.

Procedimiento F

CFS - columna quiral: Chiralcel OJ-H

Eluyente: condiciones isocráticas con isopropanol al 10 % con un modificador de isopropilamina al 0,2 % y CO₂.

Señal detectada a una longitud de onda de 225 nm.

- 5 En la Tabla 6, los ejemplos (segunda columna) se separan en los isómeros 1 (isómero *R*) y 2 (isómero *S*) usando los procedimientos cromatográficos A, B, C, D, E y F. Los Ejemplos 29, 30, 20, 8 y 6 se separan usando el Procedimiento A; los Ejemplos 10, 13, 18, 19 y 15 se separan usando el procedimiento B; los Ejemplos 14, 12 y 11 se separan usando el Procedimiento C; el Ejemplo 7 se separa usando el Procedimiento D; el Ejemplo 9 se separa usando el Procedimiento E; la Preparación 47 se separa usando el Procedimiento F. Los isómeros 1 (isómero *R*) y 2 (isómero *S*), el número de Ejemplo del isómero y los tiempos de retención de los isómeros se muestran en la
- 10 Columna 1.

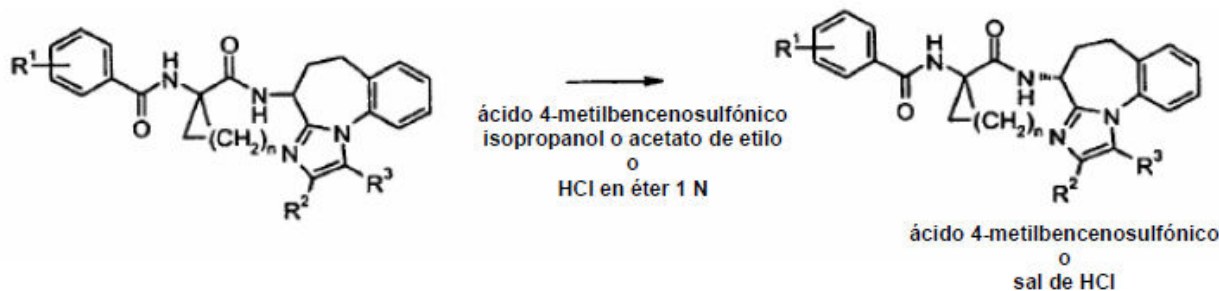
Tabla 6

Isómeros, números de ejemplo y tiempos de retención (min)	Número de ejemplo separado	Nombre químico	Datos físicos, EM (m/z):
Isómero 1 (Ejemplo 33) = 1,63; Isómero 2 = 1,15	29	<i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-(trifluorometil)benzamida	455 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 34) = 2,03; Isómero 2 = 1,47	30	<i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-(trifluorometoxi)benzamida	471 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 35) = 3,41; Isómero 2 = 2,32	20	4-(difluorometoxi)- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	471 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 36) = 1,03; Isómero 2 = 1,49	10	4-(difluorometoxi)- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -2-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	467 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 37) = 1,17; Isómero 2 = 1,75	8	4-etoxi- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -2-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	445 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 38) = 1,05; Isómero 2 = 1,71	6	<i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -2-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	401 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 39) = 2,40; Isómero 2 = 2,88	9	4-cloro- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -2-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	435 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 40) = 1,36; Isómero 2 = 2,27	7	4-fluoro- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -2-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	419 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 41) = 1,34; Isómero 2 = 1,59	14	4-cloro- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -1-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	435 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 42) = 1,46; Isómero 2 = 1,83	13	4-etoxi- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -1-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	445 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 43) = 1,45; Isómero 2 = 1,84	12	4-fluoro- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -1-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	419 (M+1)

(Continuación)

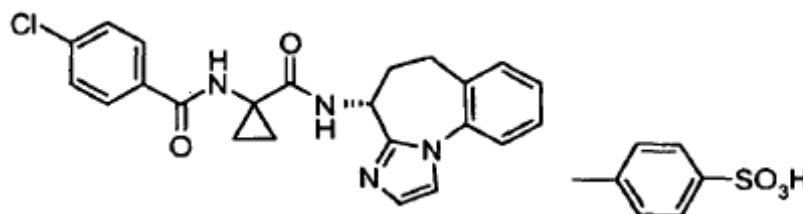
Isómeros, números de ejemplo y tiempos de retención (min)	Número de ejemplo separado	Nombre químico	Datos físicos, EM (m/z):
Isómero 1 (Ejemplo 44) = 1,61; Isómero 2 = 1,97	11	4-(difluorometoxi)- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -1-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	467 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 45) = 0,83; Isómero 2 = 1,49	18	4-cloro- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopentil]benzamida	449 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 46) = 1,15; Isómero 2 = 1,87	19	<i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopentil]benzamida	415 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 47) = 1,00; Isómero 2 = 1,80	15	<i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopentil]-4-etoxi-benzamida	459 (M+1)
Isómero 1 (Ejemplo 48) = 1,35; Isómero 2 = 1,76	Prep 46	4-(ciclopropoxi)- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i> -5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida	443 (M+1)

Esquema I



Ejemplo 49

- 5 4-Cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida; ácido 4-metilbencenosulfónico



Se disuelve 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-(5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (439 mg, 1,04 mmol) en alcohol isopropílico (13,9 ml), y se añade ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (198,40 mg, 1,04 mmol) en alcohol isopropílico (1,60 ml) lentamente a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante aproximadamente 2 horas y se recoge el sólido por filtración. Se seca en un horno de vacío, dando el compuesto del título (487 mg, 79 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 421 (M+23).

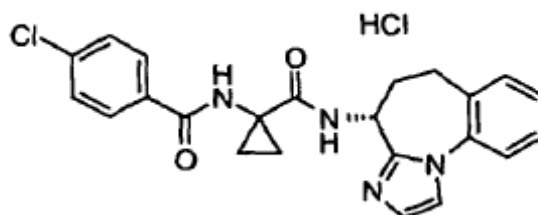
Los ejemplos de la Tabla 7 se pueden preparar esencialmente según lo descrito por el procedimiento del Ejemplo 49.

Tabla 7

Ejemplo	Número de ejemplo usado para formar la sal	Nombre químico	Datos físicos; EM (m/z)
50	35	4-(difluorometoxi)- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i>]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida; ácido 4-metilbencenosulfónico	471 (M+1)
51	4	4-(difluorometoxi)- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i>]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopentil]benzamida; ácido 4-metilbencenosulfónico	481 (M+1)
52	34	<i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i>]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-(trifluorometoxi)benzamida; ácido 4-metilbencenosulfónico	471 (M+1)
53	48	4-(ciclopropoxi)- <i>N</i> -[1-[[<i>(4R)</i>]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida; ácido 4-metilbencenosulfónico	443 (M+1)

Ejemplo 54

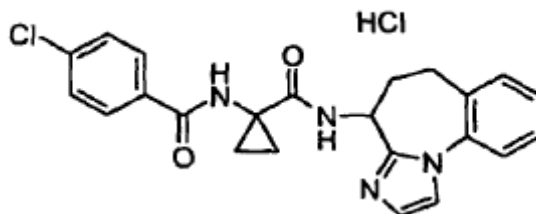
4-Cloro-*N*-[1-[[*(4R)*]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida; clorhidrato



- 5 Se disuelve 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (350,0 mg, 0,83 mmol) en alcohol metílico (12,0 ml) y se enfría la solución en un baño de hielo. Se añade cloruro de hidrógeno (1 N) en éter (3,33 ml, 3,33 mmol) gota a gota. Se retira el baño, se agita la mezcla durante 30 minutos, y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (323 mg, 85 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 421 (M+1).

10 Ejemplo 55

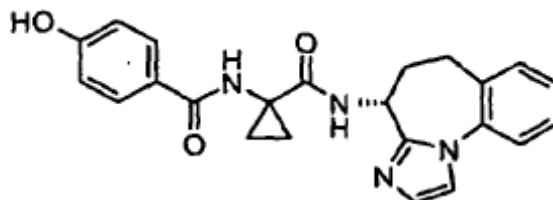
Clorhidrato de 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida



Se prepara el Ejemplo 55 esencialmente según lo descrito en el procedimiento del Ejemplo 54. EM (m/z): 421 (M+1).

Ejemplo 56

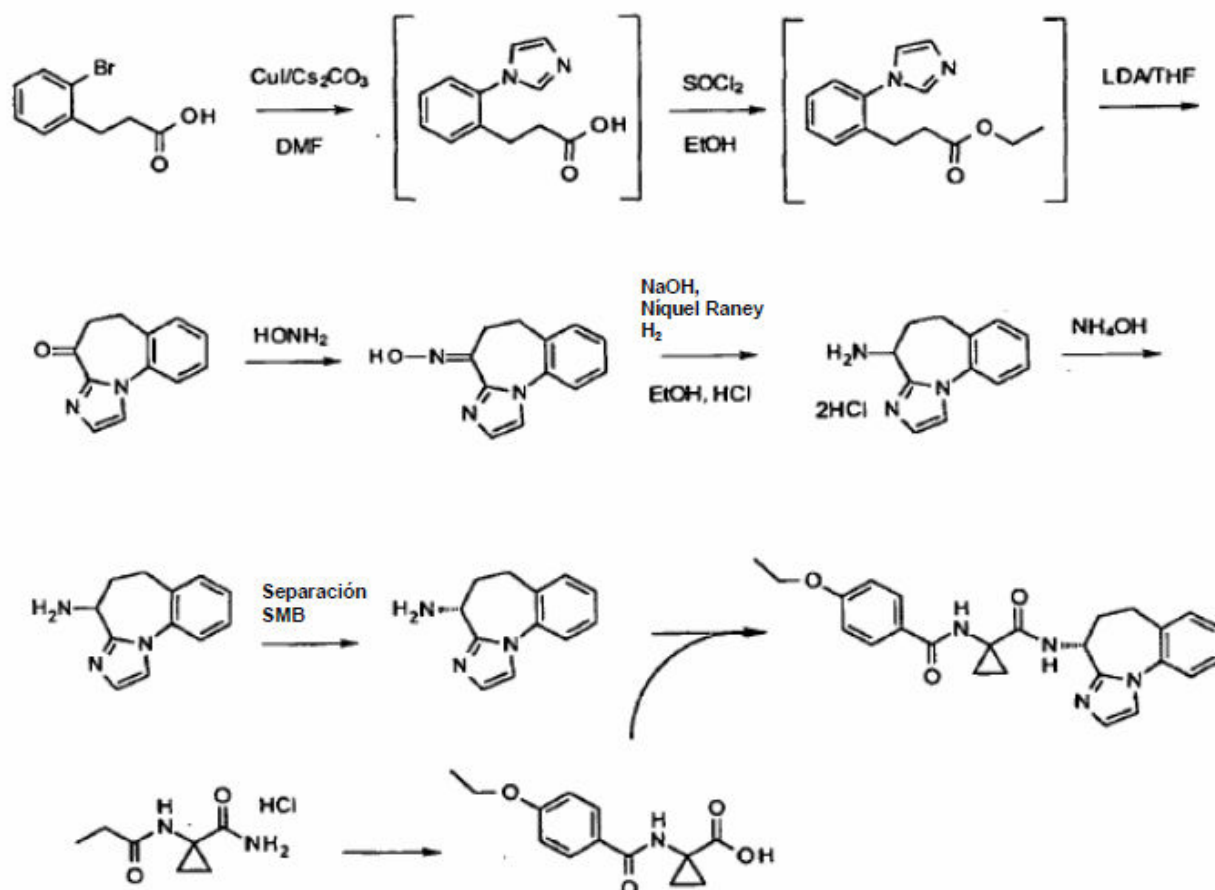
N-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-hidroxi-benzamida



5 Se disuelve 4-benciloxi-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (145 mg, 294,37 μmol) en etanol (20 ml) y se hidrogena en un agitador Parr con Pd al 10 %/C (22,8 mg, 10,71 μmol) durante 18 horas (413,68 kPa, temperatura ambiente). Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida, dando el compuesto del título (107 mg, 90 %) en forma de un sólido blanco: EM (m/z): 403 (M+1).

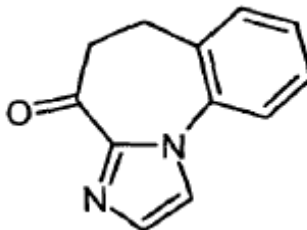
10 El Esquema J representa un procedimiento alternativo para la síntesis de *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida.

Esquema J



Preparación 53

5,6-Dihidroimidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-ona



5 Se carga un reactor con 630 kg de DMF, y se agita durante 1 a 2 horas bajo una purga de nitrógeno. Se cargan 171 kg de carbonato de cesio y 45,0 kg de ácido 3-(2-bromofenil)propiónico, se agita la mezcla durante 1 a 2 horas a 80 a 85 °C, y luego se enfría de nuevo hasta 20 a 25 °C. Se carga el reactor con 27,0 kg de imidazol y 4,4 kg de yoduro de cobre, y se agita la mezcla durante 1 a 2 horas bajo una purga de nitrógeno a 20 a 25 °C. Se ajusta la temperatura a 115-125 °C, y se agita vigorosamente durante 20 a 24 horas, [CLAR < 3 %, ácido 3-(2-bromofenil)propiónico]. Se enfría la reacción hasta 60 °C, y se cargan 181 kg de etanol lentamente. Se enfría la reacción hasta 0 a 15 °C y se agita la mezcla durante 8 a 10 horas. Se aíslan los subproductos sólidos por centrifugación. Se cargan la torta húmeda, 184 kg de etanol y 36 kg de DMF en el reactor, y se agita durante 0,5 a 1 hora a 0 a 15 °C. Se aíslan los subproductos sólidos por centrifugación. Se combinan los filtrados y se transfieren al reactor a través de un filtro de tubería para eliminar las partículas. Se concentra la mezcla hasta 675-720 l a presión reducida, manteniendo la temperatura interna por debajo de 65 °C. Se enfría hasta 25 a 35 °C, y se cargan 174 kg de etanol en el reactor. Se agita durante 10 a 15 minutos, y se comprueba el contenido de agua de la solución (valor de KF < 0,5 %).

Se cargan 95 kg de cloruro de tionilo lentamente en la solución anterior, manteniendo la temperatura interna entre 25 y 40 °C. Se calienta la mezcla a reflujo durante 7 a 10 h [CLAR < 3 %, ácido 3-(2-imidazol-1-il-fenil)propiónico]. Se enfría hasta 20 a 35 °C. Se filtra la mezcla y se lava la torta del filtro con 189 kg de etanol.

20 Se cargan los filtrados combinados en el reactor, y se concentran con agitación a presión reducida hasta 675 a 720 l, manteniendo la temperatura interna a 65 °C. Se ajusta la temperatura a 20-30 °C. Se cargan 450 kg de agua manteniendo lentamente la temperatura interna a 20~30 °C, y se agita durante 10~15 minutos.

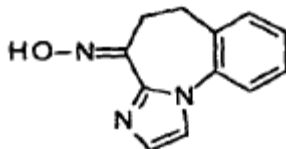
25 Se lava la mezcla resultante con heptano (3 x 153 kg), y se ajusta el pH de la capa acuosa a pH 8,0 usando solución acuosa de Na₂CO₃ al 25 % (45 kg), manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. Se extrae la mezcla resultante con MTBE (3 x 450 kg), se lavan las capas combinadas de MTBE (1 x 369 kg de NH₄OH al 2 %; 2 x 362 kg de H₂O). Se concentra la capa orgánica hasta 90 a 180 l a presión reducida, manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C. Se cargan 220 kg de 2-MeTHF a través de un filtro de tubería para eliminar las partículas, se concentran hasta 90 a 180 l a presión reducida, manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C. Se cargan 214 kg de 2-MeTHF a través del filtro de tubería para eliminar las partículas, (valor de KF en el procedimiento < 0,2 %) y se transfiere la solución a bidones de plástico limpios, dando 195,8 kg de solución de 3-(2(1*H*-imidazol-1-il)fenil)propanoato de etilo en 2-MeTHF.

35 Se carga un reactor con 281 kg de 2-MeTHF y 31 kg de diisopropilamina. Se enfría hasta una temperatura de -80 a -70 °C, y se cargan 86 kg de *n*-butil-litio en *n*-hexano manteniendo lentamente la temperatura en un valor de -80 a -70 °C, y se agita durante 1 a 3 h. Se cargan 195,8 kg de solución de 3-(2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)propanoato de etilo en 2-MeTHF en el reactor lentamente a una temperatura de -80 a -70 °C, y se agita durante 2 a 4 horas a una temperatura de -80 a -70 °C (CLAR del procedimiento < 3 %, 3-(2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)propanoato de etilo). Se cargan 47,8 kg de etanol en el reactor lentamente a una temperatura de -80 a -70 °C, y se agita durante 0,5 a 2 horas a una temperatura de -80 a 70 °C. Se cargan 310 kg de MTBE en el reactor lentamente, manteniendo la temperatura interna por debajo de -25 °C. Se ajusta el pH a 7,5 con 292 kg de solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. Se ajusta la temperatura a aproximadamente 0 °C. Se separa la capa acuosa y se lava la capa orgánica con 202 kg de solución acuosa de NaCl al 25 %. Se separan las capas, se concentra la capa orgánica a presión reducida hasta 41-82 l, manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C. Se extrae la capa acuosa con 200 kg de diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y se agita durante 0,5 a 1 hora a 15 a 25 °C. Se filtra a través de un lecho corto de dióxido de silicio (20 kg), y se lava el lecho corto con 60 kg de diclorometano. Se concentra el filtrado a presión reducida hasta 82 a 123 l, manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C. Se cargan 170 kg de MTBE al residuo, y se concentra a presión reducida hasta 82 a 123 l, manteniendo la temperatura interna por debajo de 50 °C. Se cargan 208 kg de MTBE, y se agita durante 10 a 15 minutos (el control del procedimiento indicó 2-MeTHF al 10,8 % y DCM al 4,6 %). Se cargan 279 kg de MTBE y se concentra a presión reducida hasta 82 a 123 l, manteniendo una temperatura interna por debajo de 50 °C (% de 2-MeTHF residual = 1,6 %, % de DCM residual = 2,7 %). Se cargan 14,5 kg de acetato de metilo en el residuo, y se calienta la mezcla a reflujo durante 30 a 60 minutos. Se enfría la mezcla hasta una temperatura de 0 a 15 °C y se agita durante 6 a 8 horas a una

temperatura de 0 a 15 °C. Se aísla el sólido por centrifugación, y se lava la torta con 35 kg de MTBE. Se seca el sólido resultante, dando 15,8 kg de 5,6-dihidroimidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-ona. CL/EM = 199 (M+1), 419 (2M+23).

Preparación 54

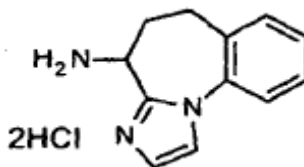
Oxima de 5,6-dihidro-4*H*-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-4-ona



5
Bajo una atmósfera de nitrógeno, se carga un reactor con 42 kg de (5,6-dihidroimidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-ona), 15,5 kg de clorhidrato de hidroxilamina, 21,5 kg de acetato de sodio anhidro y 171 kg de metanol. Se calienta la suspensión marrón resultante hasta una temperatura de 60 a 70 °C durante 20 h (CLAR del procedimiento < 3 %, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-ona). Se enfría la reacción hasta una temperatura de 23 a 25 °C y se agita durante 8 h. Se aísla el sólido por centrifugación, enjuagando con 33 kg de metanol frío. Se transfiere el sólido resultante a un reactor y se suspende con 210 kg de agua a una temperatura de 85 a 90 °C durante 2 h. Se aísla el sólido por centrifugación, enjuagando el sólido con 85 kg de agua. Se seca el sólido resultante, dando 39,65 kg de oxima de 5,6-dihidro-4*H*-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-4-ona. EM = 214 (M+1).

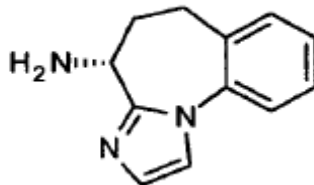
Preparación 55

15 Diclorhidrato de 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-a][1]benzazepin-4-amina



A un reactor con una atmósfera inerte, se cargan 153 kg de metanol, 9,6 kg de oxima de 5,6-dihidro-4*H*-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-4-ona, 1,9 kg de hidróxido de sodio sólido, 10 kg de agua y 10 kg de níquel Raney (Suzhou Tailida Sci-Tech Co., Ltd.). Se presuriza el reactor con gas hidrógeno a 399,89-448,16 kPa, y se calienta hasta una temperatura de 60 a 65 °C. Tras 40 h, se enfría hasta 10-20 °C, y se filtra para eliminar el catalizador de níquel a través de un lecho corto de 8 kg de tierra de diatomeas, enjuagando con 33 kg de metanol. Se concentra el filtrado al vacío hasta entre 1 y 2 volúmenes, manteniendo la temperatura del reactor por debajo de 50 °C. Se cargan 130 kg de diclorometano, y se concentra hasta 1 a 2 volúmenes, se cargan otros 130 kg de diclorometano y 104 kg de agua. Se agita a una temperatura de 10 a 20 °C durante 10 a 15 minutos, y se mantiene sin agitación durante 30 a 35 min. Se separan las capas y se transfieren las capas orgánica y acuosa a tanques separados. Se lava la capa orgánica con 104 kg de agua purificada y 104 kg de solución de cloruro de sodio al 25 %. Se separa la capa orgánica de la capa acuosa. El reactor original usado para la separación de las fases se debe enjuagar con una cantidad mínima de etanol (20 kg), y añadirse el enjuague de etanol a la capa orgánica. Se concentra la capa orgánica hasta 1 a 2 volúmenes al vacío, manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C. Se cargan de 57 a 58 kg de etanol y se concentra hasta 1 a 2 volúmenes, manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C, y se repite hasta que el diclorometano es indetectable mediante el análisis del disolvente residual (CG). Se cargan 3 volúmenes de etanol y se ensaya en busca del diclorometano residual (CG). Si no se detecta nada, se enfría hasta 10 a 15 °C, y se cargan 100 kg de HCl 4 N en acetato de etilo lentamente. Se agita durante 3 a 8 horas a una temperatura de 10 a 20 °C, se filtra y se enjuaga la torta con 25 kg de etanol. Se seca la torta a una temperatura de 50 a 55 °C durante 12 a 16 h, dando 11,1 kg de la sal HCl de amina bis racémica (sal HCl 1,5-2,0 de 5,6-dihidro-4*H*-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-4-amina) EM = 200 (M+1).

Preparación 56

(4*R*)-5,6-Dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina

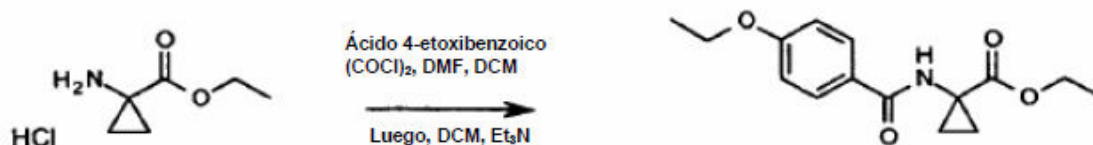
5 Se carga un reactor con 35,9 kg de diclorhidrato de 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina y 453 ml de agua. Se añaden 29,7 l de NH₄OH al 25 % lentamente en 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. Tras la adición, el pH es de 9 y es una solución marrón transparente. Se induce la cristalización mediante la adición de 31,5 gramos de semillas a 22 °C. Se agita la suspensión durante 8 horas y se enfría hasta 5 °C. Se filtra y se lava la torta del filtro con 54 l de agua fría y se seca la torta del filtro resultante en el filtro usando N₂/vacío durante 10 31 h, lo que produce 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina. Se disuelven 29 kg de la torta del filtro en bruto en 145 l de etanol en porciones. Se retiran 73 l de disolvente por destilación al vacío. Se añaden 108 l de etanol y se retiran, siendo la destilación de 133 litros de disolvente hasta la concentración final de 2 l/kg. Se realiza un análisis de Karl Fischer para determinar el contenido de agua final < 0,1 % en peso.

15 Se realiza la separación en lecho móvil simulado de 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina sobre Chiralpak AS-V, 20 Qm, como fase estacionaria quiral (CSP). La fase móvil es etanol/metanol/*N,N*-dietilmetilamina = 70:30:0,1 (v:v:v). El enantiómero diano (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina es el segundo enantiómero en eluir. Se combinan las fracciones espectrométricas de la corriente de extracto y se concentran a T₀ ≤ 65 °C y p = 30 a 7,9 kPa hacia un volumen residual de ~20 %. Se hacen pasar las combinaciones cargadas para la concentración a través de un cartucho de carbón vegetal ZetaCarbon R55SP con filtro en línea Polycap HD aguas abajo (5,0 μm). [Chiralpak AS-V, 20 μm; fase móvil: etanol/metanol/*N,N*-dietilmetilamina = 70:30:0,1 (v:v:v); suministro: ~173 g en bruto/l en eluyente (fase móvil); Extracto: 220,60 ml/min; residuo de refinado: 46,22 ml/min; eluyente: 245,03 ml/min; suministro: 21,80 ml/min; reciclaje: 382,38 ml/min; período: 1,00 minutos; temperatura: temperatura ambiente; presión: ~4200 kPa].

	Residuo de refinado	Extracto (enantiómero diano)
Pureza quiral [% a/a CLAR]	~92-99	> 99,1
Concentración [g/l]	~40,8	~8,5

Preparación 57

1-[(4-Etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo



25 Se carga un reactor de 800 l con ácido 4-etoxibenzoico (11,0 kg) y diclorometano (132,6 kg). Se añade dimetilformamida (34 ml), y después se añade cloruro de oxalilo (9,2 kg) durante aproximadamente 45 minutos, manteniendo la temperatura a 27 ± 2 °C. Se agita el contenido del reactor a 27 ± 2 °C durante 4,5 horas. El análisis por CLAR muestra 2,5 % de ácido 4-etoxibenzoico. Se retira el exceso de cloruro de oxalilo por destilación al vacío. 30 Se disuelve el residuo oleoso en diclorometano (55 kg). Se carga un reactor de 800 l con clorhidrato de etiléster de ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico (10 kg) y diclorometano (110 kg). Se carga trietilamina (15,3 kg) y se mantiene la temperatura de menos de 10 °C durante la adición. Se añade la solución de cloruro de ácido durante al menos 45 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Se agita la mezcla resultante a 23 °C durante una noche (12 horas). El análisis por CLAR muestra una pureza del aproximadamente 85 %. Se extrae la suspensión de producto con HCl 1 N (33,4 l) y se extrae la capa acuosa con diclorometano (44,3 kg). Se lavan las 35 capas orgánicas combinadas con solución acuosa de NaHCO₃ al 8 % (50,4 kg). Se lava la capa orgánica con agua (33,4 kg) y salmuera (33,4 kg). Se separa el diclorometano por destilación hasta que el volumen destilado alcanza

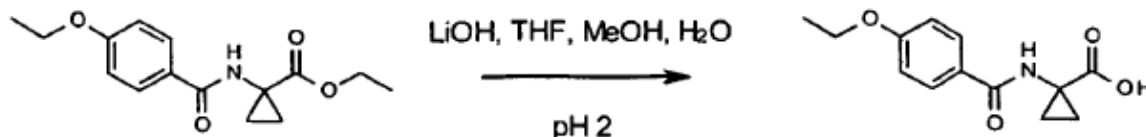
aproximadamente 70 l y luego se añaden heptanos (164 kg) con buena suspensión. Se continúa la destilación hasta que el volumen destilado alcanza otros 70 l de diclorometano. La temperatura del lote durante esta destilación al vacío es tan baja como de 0 °C. Se agita la suspensión de producto a 20 ± 5 °C durante 1 hora. Se filtra el producto, se lava con heptano (2 x 20 kg) y se seca al vacío, produciendo 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo (14,6 kg, rendimiento del 86 %, pureza del 93,5 % por CLAR).

Recristalización de 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo:

Se carga un reactor de 800 l con 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo en bruto (14,19 kg) y diclorometano (144 kg). Se agita la mezcla a 25 ± 2 °C durante 30 minutos, dando una solución transparente. Se añaden hexanos (191 kg) durante un período de 30 minutos a la solución anterior. Se agita la suspensión del producto resultante a 25 ± 2 °C durante 20 minutos, luego se retira el diclorometano por destilación al vacío a 20 ± 5 °C. Se añaden más hexanos (29 kg) para una buena agitación de la suspensión y se agita a 25 ± 2 °C durante 1 hora. Se filtran los sólidos y se lavan con hexanos (19 kg, 38 kg, 29 kg y 19 kg). La torta húmeda de 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo no mostró impurezas (anhídrido 4-etoxibenzoico) según lo detectado mediante análisis de CLAR. Se seca a 40 °C al vacío durante 23 horas, produciéndose 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo (12,21 kg, rendimiento de la recuperación del 86 %, pureza del 99,9 % según CLAR) en forma de un polvo blanco esponjoso. La RMN protónica coincide con la estructura.

Preparación 58

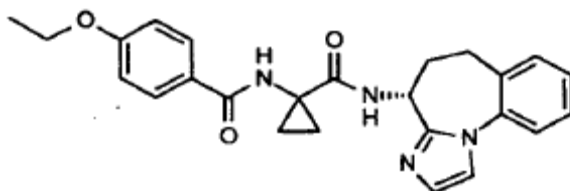
Ácido 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico



Se carga un reactor de 800 l con 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo (12,19 kg), THF (45,5 kg) y MeOH (20,2 kg). Se añade una solución de LiOH monohidratado (2,49 kg) en agua (25,6 kg) al reactor manteniendo la temperatura de menos de 23 °C durante la transferencia. Se agita la solución resultante a 20 ± 3 °C durante una noche (19 h). Se retiran el THF y MeOH por destilación al vacío y luego se añade agua (67 kg) al reactor. Se ajusta el pH de la reacción a un pH de aproximadamente 2,0 con HCl 5 N (aproximadamente 12 l) a 17 ± 2 °C. Se agita la suspensión de producto resultante a 17 ± 2 °C durante 50 minutos. Se recogen los sólidos por filtración y se lavan con agua (3 x 40 kg). Se seca la torta húmeda a 47 °C al vacío, produciendo ácido 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico (10,74 kg, rendimiento del 98 %, pureza > 99 % según CLAR, KF al 0,03 %) en forma de un polvo blanco sólido. CL-EM (M+1 = 250).

Ejemplo 57

N-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida



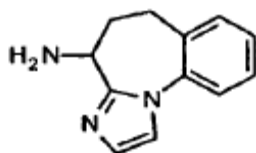
Se transfieren 46,36 kg de solución etanólica de (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina a través de un cartucho de carbón vegetal Zeta-Carbon R55SP con filtro en línea Polycap HD aguas abajo (5,0 μm) en varias porciones en un rotavapor de 20 l y se concentra a una temperatura de 55 a 58 °C, y *p* = 13 a 7,9 kPa, obteniéndose finalmente un residuo de solidificación. Se divide el material en dos partes (4,524 kg y 4,468 kg).

Se disuelve la primera parte en 11 kg de diclorometano y se concentra de nuevo a 55 °C y una presión de 60 a 20 kPa. Tras evaporar hasta la sequedad, se disuelve el sólido resultante en 11 kg de diclorometano y se muestrea la solución resultante para la determinación por RMN del etanol residual. Se evapora hasta la sequedad a 55 °C y *p* = 60 a 20 kPa. Se vuelve a disolver en 11 kg de diclorometano. Se transfiere la solución orgánica a un nuevo tambor, se enjuaga el rotavapor con 5,5 kg de diclorometano, y se combina la solución de enjuague con el primer concentrado.

Se disuelve la segunda porción en 11 kg de diclorometano, se evapora a 55 °C y p = 60-20 kPa, y se vuelve a disolver en 11 kg de diclorometano. Se evapora hasta la sequedad. Se vuelve a disolver en 11 kg de diclorometano y se muestrea en busca del etanol. Se evapora a 55 °C y p = 60 a 20 kPa, y luego se vuelve a disolver en 11 kg de diclorometano. Se muestrea en busca del etanol residual. Se combina con el primer concentrado. Se enjuaga el rotavapor con 5,5 kg de diclorometano; y luego se combinan con el resto de soluciones concentradas. Se inertiza un reactor de 160 l y se transfiere al reactor. Se carga el reactor a 20 °C con 34 l de diclorometano, 10,4 kg de ácido 1-[(4-etoxibenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico y 17,5 l de trietilamina. Se enfría la solución resultante hasta -20 °C en 50 minutos. Se añaden 27 l de T3P lentamente a la mezcla de reacción a través del tanque de adición en 3 horas a -20 °C. Se agita la reacción durante 9 horas a -18 °C. Se calienta la reacción hasta -3 °C en 40 minutos. Se añaden 42 l de agua en 45 minutos, dejando que se eleve la temperatura hasta 6 °C, formándose una suspensión de color amarillo brillante. Tras 45 minutos a 20 °C, la mezcla de reacción sigue siendo una suspensión. Se añaden 17 l de diclorometano para lograr la disolución completa de los sólidos tras 20 minutos. Tras la separación de las fases (25 minutos), se retira la capa acuosa (pH 8) y se lava la fase orgánica de diclorometano con 43 l de agua. Tras la separación de las fases, se retira la capa acuosa (pH 9). Se lava la capa orgánica de diclorometano una segunda vez con 42 l de agua. Tras la separación de las fases (15 minutos), se transfiere la fase orgánica a un nuevo tambor. Se lavan las capas acuosas, y se transfieren al reactor, y se lavan dos veces con 21 l de diclorometano. Se combinan todas las fases orgánicas extraídas en el reactor y se usan o almacenan a -10 °C durante ~ 5 días. Se enjuaga el reactor con metanol y se transfiere al reactor a través de un filtro en línea. Se concentra la solución hasta 7,0 l/kg de (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina a 65 °C y p = 100 a 70 kPa, eliminando 73 l de disolventes. Se agita el concentrado resultante a 20 °C durante una noche, formándose una suspensión. Se diluye la suspensión con 66,5 l de acetato de isopropilo filtrado en línea. Se concentra la suspensión a 65 °C y p = 100 y 30 kPa, eliminando 58 l de disolventes. Se diluye la suspensión con 67 l de acetato de isopropilo filtrado en línea a 65 °C y se concentra de nuevo a 65 °C y p = 30 a 14 kPa, eliminando 67 l de disolventes. La temperatura máxima durante todas las etapas de destilación es de 50 °C. Se calienta la suspensión concentrada hasta 65 °C en 45 minutos. Se añaden 55 l de *n*-heptano filtrado en línea en 35 minutos de 65 a 62 °C. En el transcurso de 12 horas, se agita la suspensión a velocidad media, enfriando hasta 20 °C. Se filtra la suspensión a través de un filtro Nutsch (filtración rápida: 16 minutos). Se lava abundantemente el reactor con 25 l de *n*-heptano filtrado en línea y se pasa la suspensión de lavado sobre la torta de filtro. Se seca la torta del filtro por soplado y se seca al vacío (p = 20-10 kPa), produciendo 16,8 kg de *N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxibenzamida. La RMN del material del Ejemplo 57 coincide con el material del Ejemplo 1.

Preparación 59

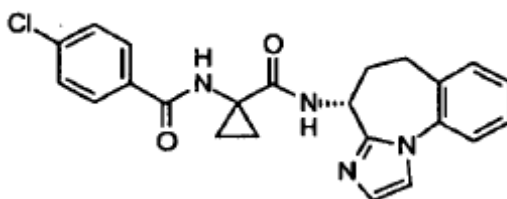
5,6-Dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina



A un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo aire, se añade (4*S*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina (1,0 g, 5,02 mmol), *t*-butóxido de sodio (492 mg, 5,12 mmol), PEPPSI™ (37 mg, 0,054 mmol) y una varilla de agitación. Se cierra el matraz con un tapón y se conecta a un doble colector de distribución a través de una aguja. Se vacía el matraz y se rellena con nitrógeno tres veces. Se añade etanol (12 ml) mediante una jeringa y se calienta en un baño de aceite a 60 °C durante 24 horas. Se retira el matraz del baño de aceite. Se añade 1 g de gel de sílice y 400 mg de depurador de metales de Si-tiol, y se agita durante 140 minutos. Se filtra la mezcla a través de papel de filtro y se concentra el filtrado mediante evaporación rotatoria. Se seca el residuo a 75 °C al vacío, dando 1,0 g de sólido de color tostado. CL quiral (etanol al 10 %/heptano al 90 % con DMEA al 0,2 % en una columna Chiralcel OD-H)- ee del 0,2 %. EN/EM m/z 200,2 [m+H].

Ejemplo 58

4-Cloro-*N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida



Se concentra la solución etanólica de (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina hasta la sequedad antes de usarla en la reacción de acoplamiento. Se disuelven 15,0 g de (4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-amina y 18,03 g de ácido 1-[(4-clorobenzoil)amino]ciclopropanocarboxílico en 120 ml de diclorometano y 32 ml de trietilamina. Tras enfriar hasta -20 °C, se añaden 53,0 ml (1,2 eq.) de T3P en 40 minutos, manteniendo una temperatura de -19 °C. Se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se analiza mediante CLAR el consumo completo de los materiales de partida. Tras la inactivación acuosa (75 ml de agua) a 0 a 6 °C y la posterior dilución con diclorometano (precipitando los sólidos disueltos tras la adición de 180 ml más de diclorometano), se separan las fases. Se lava la capa orgánica dos veces con 75 ml de agua y luego se vuelven a extraer las capas acuosas combinadas una vez con 75 ml de diclorometano. Se concentran las fases orgánicas extraídas (420 ml), eliminando 290 ml de disolventes (comenzando la precipitación de los sólidos). Se añaden 240 ml de acetato de isopropilo y luego se eliminan otros 250 ml de disolventes. Se calienta la suspensión espesa resultante hasta 70 °C, se añaden 30 ml de *n*-heptano y se enfría lentamente la suspensión hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la suspensión a través de un filtro Nutsch de vidrio y se lava la torta del filtro con *n*-heptano. Tras secar con un rotapavor, se produce un sólido marrón pálido, 29,65 g (rendimiento del 93,58 %, CLAR (aquiral). CL-EM (espectrometría de masas) (m/z): 421.

Ensayos biológicos

Ensayo de la enzima DGAT-1: se identifican los inhibidores de DGAT-1 con un ensayo enzimático *in vitro* que usa DGAT-1 humana recombinante expresada en células de insecto Sf9 como una fuente enzimática. Se produce enzima DGAT-1 mediante la infección de células con baculovirus recombinantes que contienen un vector de expresión de DGAT-1. Tras 48 h de infección, se recogen las células por centrifugación, se vuelven a suspender en NaCl 20 mM frío y se rompen con un homogeneizador Dounce. Se añaden quince mililitros de NaCl 20 mM a un sedimento de células por cada litro de suspensión de células infectadas. Se corta el ADN del homogeneizado tirando del extracto celular a través de una aguja de calibre 25. Se compara la actividad de DGAT-1 en el homogeneizado de células infectadas con baculovirus con el homogeneizado de células no infectadas para evaluar la actividad enzimática de fondo asociada con las células Sf9.

Los ensayos se realizan en placas de 96 pocillos usando una modificación del ensayo descrito por Coleman "Methods in Enzymology", 209, pág. 98-102 (1992)). En síntesis, los compuestos se ensayan en un esquema de dilución en serie de 1:3 a una concentración final de 100 μM a 1,7 nM. La mezcla de reacción enzimática contiene los sustratos 1,2-sn-diacilglicerol 250 μM (Avanti Polar Lipids), ¹⁴C oleoil CoA 5 μM y oleoil CoA 45 μM en un tampón acuoso que contiene tampón Hepes 150 mM, pH 7,4, Triton® X-100 al 0,7 % vol/vol e inhibidores de proteasa Complete™. Se usan dos microgramos de homogeneizado de Sf9 por pocillo de reacción. El volumen total de reacción es de 50 μl. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 25 minutos y luego se detienen mediante la adición de 50 μl de una solución que contiene isopropanol al 58,8 %, *n*-heptano al 14,7 %, agua al 11,5 %, etanol al 12,5 % e hidróxido de sodio 1 N al 2,5 %. A continuación, se añaden cien microlitros de cóctel de centelleo y, tras 8 horas, se realiza el recuento de las placas. Las curvas de respuesta a la concentración y los valores de Cl₅₀ para los compuestos se obtienen de los datos brutos usando el software de análisis de datos ActivityBase (IDBS).

Todos los compuestos de los ejemplos desvelados en el presente documento demuestran actividad en el ensayo de la enzima DGAT-1 sustancialmente como se describe en el presente documento con una Cl₅₀ medida inferior a 600 nM. Para el compuesto *N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxibenzamida (Ejemplos 1, 3, 57), la Cl₅₀ medida es de 134 ± 8,0 nM (n = 2; media geométrica ± error estándar), y para el compuesto 4-cloro-*N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58), la Cl₅₀ medida es de 89,0 ± 0,98 nM (n = 3, media geométrica ± error estándar).

Los resultados del ensayo de la enzima DGAT-1 demuestran que los ejemplos desvelados en el presente documento son potentes inhibidores de la enzima DGAT-1.

Ensayo de síntesis de triglicéridos de adipocitos: el presente ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir la síntesis de triglicéridos en los adipocitos intactos de ratones 3T3-L1. Se cultivan células 3T3-L1 no diferenciadas en placas de 96 pocillos a una densidad de 25.000 células por pocillo usando condiciones de cultivo de tejidos convencionales. Después de dos días en cultivo, las células se diferencian en adipocitos colocándolas en medios suplementados con 1-metil-3-isobutilxantina (IBMX) 0,5 mM, 10 μg/ml de insulina y dexametasona 1 μM. Después de cinco días en cultivo, las células se cultivan en medios suplementados solo con 10 μg/ml de insulina. Los ensayos se realizan después de que las células hayan estado en cultivo durante 12 días. Para comenzar el ensayo, se retiran los medios de cultivo de las células y se reemplaza con 50 μl de medios OptiMEM® que contienen 0,375 μCi/pocillo de acetato ¹⁴C. A continuación, se incuban las células a 37 °C en CO₂ al 7,5 % durante 4 horas. Al final de dicha incubación, se retira el medio, se lavan las células una vez con sales equilibradas de Hank y se añaden 25 μl de Triton® X-100 al 0,7 % a cada pocillo y se dejan extraer las células durante 5 minutos. Al final de dicho período, se añaden 75 μl de una solución que contiene isopropanol al 58,8 %, *n*-heptano al 14,7 %, agua al 11,5 %, etanol al 12,5 % e hidróxido de sodio 1 N al 2,5 % a cada pocillo, y se agitan las placas en un agitador orbital durante 2 minutos. Luego se añaden 100 μl de heptano, y se agitan las placas durante otros 2 minutos. A continuación, se centrifugan las placas en un centrifugador a baja velocidad para facilitar la separación de fases y se

retiran 50 µl de la fase hidrófoba para el recuento de centelleo. Las curvas de respuesta a la concentración y los valores de CE₅₀ para los compuestos se obtienen de los datos brutos usando el software de análisis de datos ActivityBase (IDBS). Los compuestos se ensayan sustancialmente mediante el procedimiento de ensayo de la síntesis de triglicéridos de adipocitos descrito en el presente documento.

- 5 Para el compuesto *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (Ejemplos 1, 3, 57), la CE₅₀ medida es de 175 ± 94,0 (n = 2; media geométrica ± error estándar). Para el compuesto 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58), la CE₅₀ es de 213 nM ± 78,2 (n = 4; media geométrica ± error estándar).

- 10 Los resultados del ensayo de síntesis de triglicéridos de adipocitos demuestran que los compuestos *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida y 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida son potentes inhibidores de la síntesis de triglicéridos en adipocitos intactos de ratones 3T3-L1.

- 15 *Modelo de absorción de bolos de aceite*: basándose en los experimentos de Buhman y col. (*Journal of Biological Chemistry* 277, pág. 25474-25479 (2002)), que demostraron que la DGAT-1 está implicada en la absorción de lípidos del intestino delgado, se desarrolló un modelo *in vivo* de inhibición de DGAT-1 que mide los niveles de triglicéridos en plasma tras la administración oral de un bolo de aceite de oliva a ratas. Se aclimatan ratas macho Sprague-Dawley (280-320 g, n = 6 por grupo de ensayo), con comida normal, al vivero de ensayo durante al menos 1 semana antes de la evaluación del compuesto. Antes del ensayo del compuesto, se mantienen las ratas en ayunas durante 16 horas. Los compuestos se administran a través de una sonda oral en un vehículo de etanol al 10 %/aceite de maíz al 90 % en un volumen de 1 ml/kg. Cuatro horas después de la administración del compuesto, se recoge una muestra de 0,5 ml de sangre a través de la vena de la cola. Inmediatamente después de la recogida de sangre a las 4 horas, se administra un bolo de 3,0 ml de aceite de oliva por sonda oral. Se recoge una muestra de sangre final de la vena de la cola 6 horas después de la administración del compuesto. Se prepara el plasma de las muestras de sangre por centrifugación y se analiza tanto el contenido de triglicéridos, usando un analizador químico clínico Hitachi 912, como los niveles de compuesto de ensayo. Se determina la dosis eficaz que reduce el aumento de triglicéridos en plasma en un 50 % (DE₅₀) y 80 % (DE₈₀). La inhibición de DGAT-1 indica la capacidad del compuesto de ensayo para inhibir el aumento de triglicéridos en plasma que se produce entre las 4 y 6 horas del estudio (entre 14 y 16 horas en el modelo modificado) en los animales tratados con vehículo (control). En una modificación del modelo, el compuesto se administra 14 horas antes de la primera recogida de muestras de sangre y la administración del bolo de aceite. La muestra de sangre final se recoge 16 horas después de la dosificación. En esta versión del modelo de mayor duración, se administra el vehículo de etanol al 10 %/aceite de maíz al 90 %, sin compuesto, a las 10 horas de la dosificación del compuesto para ser consistentes con la versión del modelo de duración más corta. Los compuestos se ensayan sustancialmente mediante el procedimiento del modelo en ratas de absorción de bolo de aceite descrito en el presente documento.

- 35 Para el compuesto *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (Ejemplos 1, 3, 57), los tres experimentos usaron dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg. Para el compuesto 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58), para el experimento 1, se usaron dosis de 0,3, 1, 3, 10 y 30 mg/kg, y para los experimentos 2 y 3, se usaron las dosis de 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg. Los resultados se proporcionan en las Tablas 8 y 9.

- 40 Tabla 8: Resultados de *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxibenzamida (Ejemplos 1, 3, 57) en el estudio de bolo aceite de 16 horas.

Experimento	DE ₅₀ (mg/kg)	Error estándar de DE ₅₀	DE ₈₀ (mg/kg)	Error estándar de DE ₈₀
1	12,37	2,46	19,61	7,67
2	2,92	0,76	7,64	3,80
3	1,71	0,55	5,52	2,81

Tabla 9: Resultados de 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58) en el estudio de bolo aceite de 16 horas.

Experimento	DE ₅₀ (mg/kg)	Error estándar de DE ₅₀	DE ₈₀ (mg/kg)	Error estándar de DE ₈₀
1	0,73	0,24	2,22	1,15
2	0,57	4,52	ND*	ND*
3	0,26	0,093	0,45	0,27
ND: No determinado				

Los datos se analizan usando un metanálisis. La DE₅₀ general (DE₈₀) se estima como la media ponderada de DE₅₀ (DE₈₀) de los estudios individuales, siendo los pesos la inversa de la varianza de las estimaciones de DE₅₀ (DE₈₀). Se realiza la prueba Q de homogeneidad. Si la prueba es significativa al nivel de 0,10, se usa un modelo de efecto mixto para incluir tanto la variabilidad entre estudios como la variabilidad intra-estudio. Los pesos se ajustan a la inversa de la suma de la varianza entre los estudios y la varianza intra-estudio de DE₅₀ (DE₈₀) de los estudios individuales. La variación entre los estudios se estima mediante el estimador de Paule-Mandel. (Referencias: Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R., Sheldon, T. A. y Song, F., "Methods for Meta-analysis in Medical Research London", John Wiley, ISBN 0-471-49066-0 (2000). Dersimonian R. y Kacker, R., "Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update", *Contemporary Clinical Trials* 28 pág.105-114 (2007).

10 Tabla 10: Metanálisis de *N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (Ejemplos 1, 3, 57) en el estudio de bolo aceite de 16 horas.

	Media (mg/kg)	Error estándar	Prueba Q (valor p)
DE ₅₀	5,30	3,27	18,48 (p < 0,001)
DE ₈₀	7,34	2,17	2,98 (p = 0,23)

Tabla 11: Metanálisis de 4-cloro-*N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (ejemplos 2, 21, 58) en el estudio de bolo aceite de 6 horas.

	Media (mg/kg)	Error estándar	Prueba Q (valor p)
DE ₅₀	0,32	0,09	3,35 (p = 0,19)
DE ₈₀	0,54	0,27	2,11 (p = 0,15)

15 Los resultados demuestran que la *N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (Ejemplos 1, 3, 57) y la 4-cloro-*N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58) inhiben el aumento de triglicéridos en plasma en el modelo en ratas de absorción de bolo de aceite. Estos resultados indican la inhibición de DGAT-1.

20 *Modelo de ratones obesos inducido por la dieta:* para medir los efectos sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos, se ensayan los compuestos en ratones C57 B16 alimentados con una dieta alta en grasas (Research Diets D12492). Se aclimatan ratones de catorce semanas de vida criados con D 12492 al vivero de ensayo durante 2 semanas en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Siete días antes de ensayar el compuesto, los animales reciben por sonda oral bien una vez o dos veces al día un vehículo adecuado para acostumbrar a los ratones a la manipulación. El día 6 de la dosificación de vehículo, se mide la composición corporal por resonancia magnética nuclear cuantitativa (RMN cuantitativa). El séptimo día de la dosificación de vehículo, se distribuyen los animales aleatoriamente según el peso corporal y se clasifican en grupos de ensayo (n = 8). La dosificación del compuesto, dos veces al día, comienza tras 7 días de dosificación de vehículo. Los animales reciben el compuesto 30 minutos antes de la fase de oscuridad del ciclo de oscuridad/luz y, si se desea, de nuevo a las 5,5 horas de la fase de oscuridad. La dosificación del compuesto continúa durante 15 a 22 días, tiempo durante el que se miden diariamente la ingesta de alimentos y el peso corporal. En el día 14 del experimento, se mide la composición corporal por segunda vez mediante RMN cuantitativa. En el día 15, se toman sangrados terminales de dos animales por grupo de ensayo a las 0, 2, 4 y 6 horas de la dosis final para la medición de los niveles de compuesto de ensayo en plasma.

35 Los datos se analizan usando un metanálisis. Para el porcentaje de ganancia de peso corporal (pérdida) y el porcentaje de ganancia de masa grasa (pérdida), la medida del efecto del tratamiento en el metanálisis es la diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control. Para el porcentaje del cambio en la ingesta de alimentos acumulativo del control (% del CIAAC), la medida del efecto del tratamiento es el % de CIAAC en sí. El efecto general del tratamiento se calcula como la media ponderada del efecto del tratamiento de los estudios individuales, siendo los pesos la inversa de la varianza de las estimaciones del efecto del tratamiento de cada estudio individual. Se realiza la prueba Q de homogeneidad. Si la prueba es significativa al nivel de 0,10, se usa un modelo de efecto mixto para incluir tanto la variabilidad entre estudios como la variabilidad intra-estudio. Los pesos se ajustan a la inversa de la suma de la varianza entre los estudios y la varianza intra-estudio de las estimaciones del efecto del tratamiento de los estudios individuales. La varianza entre los estudios se estima mediante el estimador de Paule-Mandel. (Referencias: Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R., Sheldon, T. A. y Song, F., "Methods for Meta-analysis in Medical Research London", John Wiley, ISBN 0-471-49066-0 (2000). Dersimonian R. y Kacker, R., "Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update", *Contemporary Clinical Trials* 28 pág.105-114 (2007). Los compuestos se ensayan sustancialmente mediante el procedimiento del modelo de ratones obesos inducido por la dieta descrito en el presente documento.

50 Para la *N*-[1-[(4*R*)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (Ejemplos 1, 3, 57), se realizaron tres experimentos a las dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg (dos de los experimentos) y 3 y 30 mg/kg (uno de los experimentos). Debido a que las dosis de 3 y 30 mg/kg son comunes a los experimentos, estas dosis se usan para comparar los resultados.

Para la 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58), se realizaron dos experimentos a dosis de 3, 10, 30 y 60 mg/kg y a 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg. Para cada uno de los experimentos, las dosis se administran dos veces al día. Debido a que las dosis de 3 y 10 mg/kg son comunes a los experimentos, estas dosis se usan para comparar los resultados.

- 5 Las Tablas 12, 13 y 14 muestran los resultados del porcentaje de ganancia media (positivo) o de pérdida media (negativo) de peso corporal, masa grasa e ingesta de alimentos para la *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (Ejemplos 1, 3, 57).

Tabla 12: Porcentaje de cambio en el peso corporal controlado por vehículo

Dosis menos control	Media (%)	Error estándar	Prueba Q (valor de p)
3 mg/kg - control	-4,74	0,92	0,61 (p = 0,74)
30 mg/kg - control	-5,31	0,77	0,05 (p = 0,98)

10

Tabla 13: Porcentaje de cambio en la masa grasa controlado por vehículo

Dosis menos control	Media (%)	Error estándar	Prueba Q (valor de p)
3 mg/kg - control	-6,69	1,14	1,94 (p = 0,38)
30 mg/kg - control	-8,24	1,01	0,31 (p = 0,85)

Tabla 14: Porcentaje de cambio en la ingesta de alimentos controlado por vehículo

Dosis menos control	Media (%)	Error estándar	Prueba Q (valor de p)
3 mg/kg - control	-10,11	2,25	5,82 (p = 0,05)
30 mg/kg - control	-11,35	1,50	3,53 (p = 0,17)

Las Tablas 15, 16 y 17 muestran los resultados del porcentaje de ganancia media (positivo) o de pérdida media (negativo) de peso corporal, masa grasa e ingesta de alimentos para la 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58).

15

Tabla 15: Porcentaje de cambio en el peso corporal controlado por vehículo

Dosis menos control	Media (%)	Error estándar	Prueba Q (valor de p)
3 mg/kg - control	-4,65	1,09	0,34 (p = 0,56)
10 mg/kg - control	-4,54	1,87	2,82 (p = 0,09)

Tabla 16: Porcentaje de cambio en la masa grasa controlado por vehículo

Dosis menos control	Media (%)	Error estándar	Prueba Q (valor de p)
3 mg/kg - control	-9,53	2,07	0,28 (p = 0,60)
10 mg/kg - control	-8,41	2,16	0,23 (p = 0,63)

20

Tabla 17: Porcentaje de cambio en la ingesta de alimentos controlado por vehículo

Dosis menos control	Media (%)	Error estándar	Prueba Q (valor de p)
3 mg/kg - control	-11,31	1,98	4,83 (p = 0,03)
10 mg/kg - control	-8,43	2,31	0,08 (p = 0,77)

Los resultados demuestran que la *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (Ejemplos 1, 3, 57) y la 4-cloro-*N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-il]carbamoil]ciclopropil]benzamida (Ejemplos 2, 21, 58) reducen el peso corporal, la masa grasa y la ingesta de alimentos en el modelo de ratones obesos inducido por la dieta.

25 Formulación

Preparación de una formulación usando acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS-L), un grado que se disuelve a pH 5,5 y que produce una dispersión sólida de *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-

4-*il*]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida al 30 %/HPMC-AS-L al 70 %.

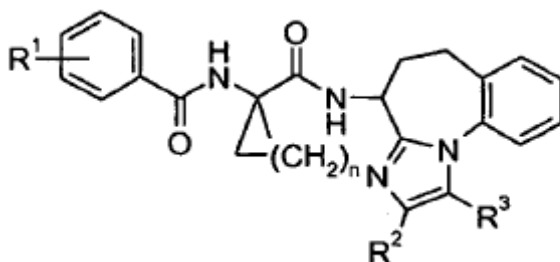
5 Moldeo de películas: se prepara una muestra usando 350,12 mg de HPMC-AS-L, 150 mg de *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-*il*]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida y 5 ml de solución de MeOH/acetona (50/50) como disolvente. Se distribuyen porciones de la solución entre placas Petri de fondo plano que se han precalentado hasta aproximadamente 60 °C. Se almacenan las películas en un horno de vacío a 55 °C durante 3,5 horas para eliminar todo el disolvente residual.

10 Se raspan las muestras de la placa y se reduce el tamaño de partícula usando un mortero y una mano de mortero. Los polímeros de HPMC forman una película elástica que, aunque se retira con facilidad, no forma un polvo manejable, dificultando la reducción adicional del tamaño de partícula. Se trituran las muestras con un mortero y una mano de mortero para formar un aglomerado de tamaño uniforme.

15 Se seca por pulverización usando un secador por pulverización GEA NERO SDMICRO™: HPMC-AS-L (25,7 g); *N*-[1-[[*(4R)*-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1]benzazepin-4-*il*]carbamoil]ciclopropil]-4-etoxi-benzamida (11,0 g); flujo de gas de atomización (~2,0 kg/h); temperatura de salida durante el flujo de disolvente (52 °C); y caudal de la solución (~8 a 10 ml/min). Se usa una mezcla a 70:30 de acetona:metanol como disolvente. El caudal másico de nitrógeno al sistema es de 32,5 kg/h para cada serie. Cada proceso usa una solución de aproximadamente 4 % en peso de sólidos. Se puede usar un mayor porcentaje en peso de sólidos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

R¹ es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, -CF₃, -CH₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O-ciclopropilo, -O-CH₂-fenilo, -OC(H)F₂ y -OCF₃;

R² es seleccionado del grupo que consiste en H y -CH₃;

10 R³ es seleccionado del grupo que consiste en H y -CH₃; con la condición de que al menos uno del grupo que consiste en R² y R³ sea H; y
n es 1, 2 o 3.

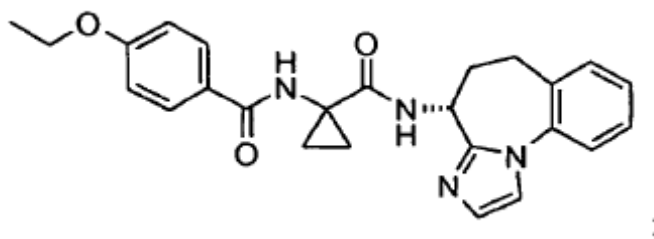
2. Un compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que n es 1.

15 3. Un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² es H y R³ es H.

4. Un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es seleccionado del grupo que consiste en Cl y -O-(alquilo C₁-C₄).

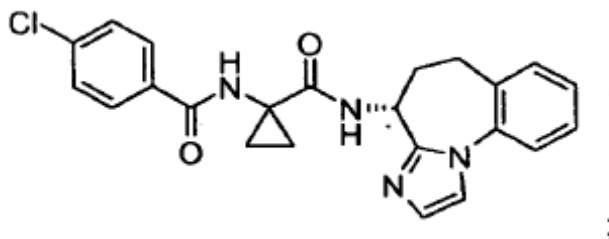
5. Un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es el isómero *R*.

20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la obesidad.
- 5 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes.