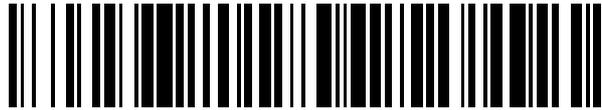


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 794**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2006 E 10174000 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2261215**

54 Título: **Procedimiento para preparar compuestos de benzazepina o sus sales**

30 Prioridad:

02.09.2005 JP 2005254744

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

29.01.2015

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**TORISAWA, YASUHIRO;
ABE, KAORU;
MUGURUMA, YASUAKI;
FUJITA, SHIGEKAZU;
OGAWA, HIDENORI;
UTSUMI, NAOTO y
MIYAKE, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 794 T3

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

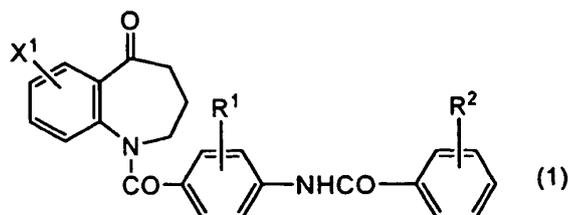
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar compuestos de benzazepina o sus sales

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de benzazepina o sus sales, así como los compuestos intermediarios o sus sales. Más en particular, se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de benzazepina de fórmula (1):

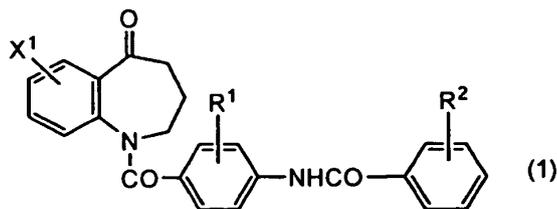
10



15

donde X^1 es un átomo de halógeno y R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o sales de los mismos (a partir de ahora, se hace aquí referencia ocasionalmente a estos compuestos, incluyendo las sales, como "compuestos de benzazepina (1)" o simplemente como "compuestos (1)"), y una 7-cloro-5-hidroxi-142-metil-4-(2-metilbenzoi amino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina de gran pureza, que tiene una pureza de más de 99,5%A, o una sal de la misma, que puede ser producida a partir de un compuesto de benzazepina de fórmula (1):

20



donde X^1 es 7-cloro, R^1 es un 2-metilo y R^2 es un 2-metilo, o una sal del mismo.

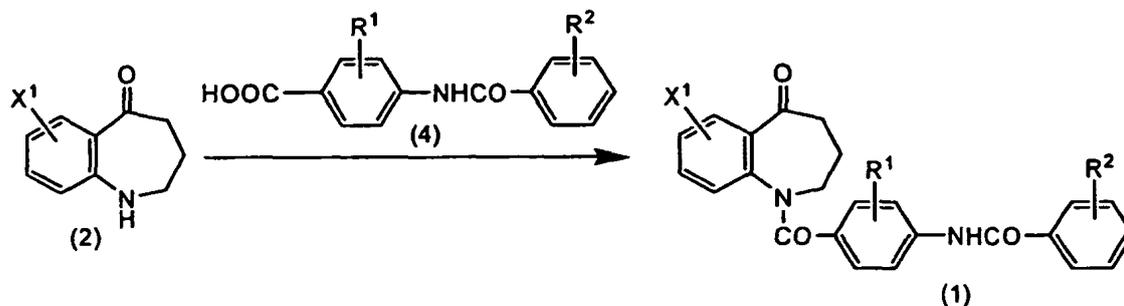
25

Técnica anterior

Se sabe que los compuestos de benzazepina de la anterior fórmula (1) o sus sales son útiles como intermediarios para preparar un compuesto de benzazepina farmacéuticamente activo que tiene actividad antagonista de la vasopresina, *v.g.*, los compuestos (10) que se mencionan aquí más adelante (cf. JP-A-4-154765).

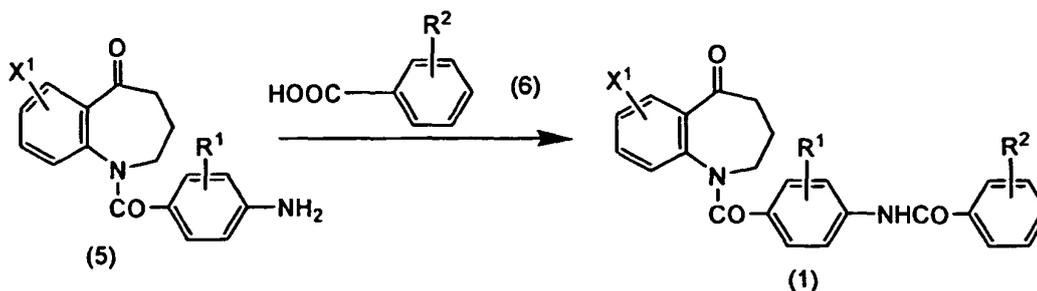
30

También se sabe que los compuestos de benzazepina (1) han sido preparados mediante los procedimientos mostrados en los siguientes Esquemas de Reacción A y B (cf. JP-A-4-154765 y Kazumi Kondo *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 7 (1999), pp. 1743-1754).

Esquema de Reacción A:

35

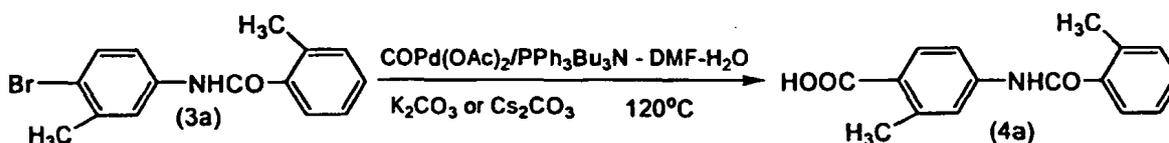
donde R^1 , R^2 y X^1 son como se ha definido anteriormente.

Esquema de Reacción B:

donde R^1 , R^2 y X^1 son como se ha definido anteriormente.

5 Sin embargo, los métodos mostrados en los anteriores Esquemas de Reacción A y B no son adecuados para producir los compuestos (1) deseados a escala industrial. Es decir, el compuesto de partida (4) para uso en el Esquema de Reacción A es apenas obtenible con un alto rendimiento y una gran pureza, y por ello el método del Esquema de Reacción A no es adecuado como procedimiento industrial. Además, el método del Esquema de Reacción B no puede dar los compuestos (1) deseados con un alto rendimiento y una gran pureza, y por ello no es adecuado como procedimiento industrial.

También se sabe que los compuestos de ácido benzoico de la anterior fórmula (4) son útiles como intermediarios para preparar un compuesto de benzazepina farmacéuticamente activo que tiene actividad antagonista de la vasopresina (cf. JP-A-4-154765). Los compuestos de ácido benzoico (4) son normalmente preparados mediante un procedimiento como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción C (cf. Yasuhiro Torisawa *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 10 (2000), pp. 2493-2495).

Esquema de Reacción C:**Divulgación de la invención**

Es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento mejorado para producir los compuestos de benzazepina (1), que puede dar los compuestos deseados con un alto rendimiento y una gran pureza a escala industrial y que, por lo tanto, es adecuado como procedimiento industrial para producir los compuestos de benzazepina (1).

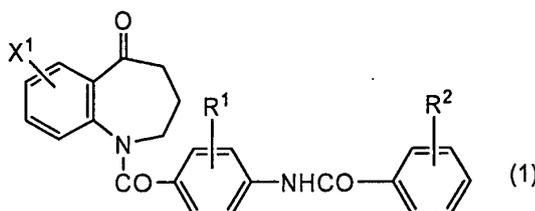
Es otro objeto de la invención proporcionar un procedimiento para producir los compuestos de ácido benzoico intermediarios (4) con un alto rendimiento y una gran pureza a escala industrial.

Es otro objeto de la invención proporcionar un procedimiento para producir los compuestos (10) farmacéuticamente activos definidos aquí más adelante con un alto rendimiento y una gran pureza a escala industrial.

Después de estudiar detenidamente, los presentes inventores han descubierto que se pueden producir los compuestos deseados de fórmula (1) o sus sales con un alto rendimiento y una gran pureza a escala industrial mediante los procedimientos mencionados a continuación.

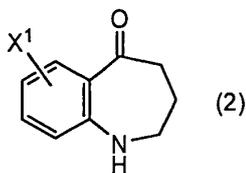
Así, la presente invención incluye las siguientes características.

1. Un procedimiento para producir un compuesto de benzazepina de fórmula (1):

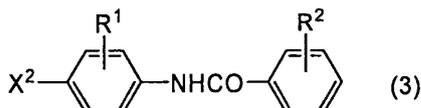


donde X^1 es un átomo de halógeno y R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, o sus sales, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de benzazepina de fórmula (2):



5 donde X¹ es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto de amida de fórmula (3):



10 donde R¹ y R² son como se ha definido anteriormente y X² es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, en presencia de un agente carbonilante.

15 2. El procedimiento según el punto 1 anterior, donde el compuesto de benzazepina (1) es 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona o una sal de la misma.

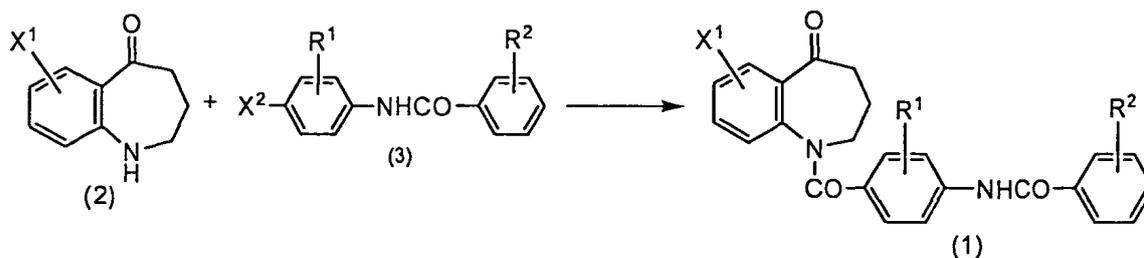
Descripción detallada de la invención

Los compuestos deseados de fórmula (1) o sus sales pueden ser producidos con un alto rendimiento y una gran pureza a escala industrial mediante los procedimientos mencionados a continuación.

20 Producción de compuestos (1):

Se pueden preparar los compuestos de benzazepina (1) deseados o sus sales mediante un procedimiento consistente en la reacción de un compuesto de fórmula (2) (al que se hará referencia ocasionalmente de aquí en adelante como "compuesto (2)") o una sal del mismo con un compuesto de amida de fórmula (3) (al que se hará referencia ocasionalmente de aquí en adelante como "compuesto (3)") o una sal del mismo en presencia de un agente carbonilante, como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción I.

Esquema de Reacción I:

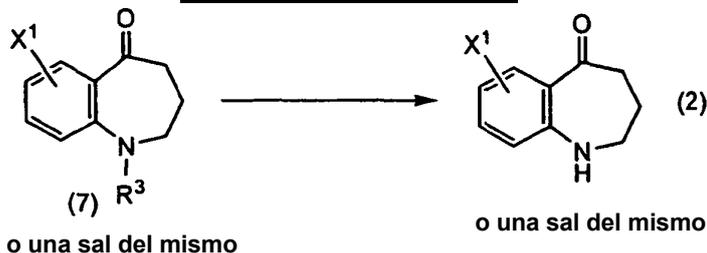


30 donde R¹, R² y X¹ son como se ha definido anteriormente.

35 Se puede producir el compuesto de partida (2) o una sal del mismo por cualquier procedimiento conocido como se menciona a continuación. En dicho compuesto (2), el átomo de halógeno de X¹ no está especificado, pero puede incluir un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

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

40

Esquema de Reacción II:

5 donde X^1 es como se ha definido anteriormente y R^3 es un grupo fenilsulfonilo que tiene eventualmente un sustituyente alquilo inferior sobre el anillo de fenilo.

10 El grupo fenilsulfonilo que tiene eventualmente un sustituyente alquilo inferior sobre el anillo de fenilo indica un grupo fenilsulfonilo que tiene eventualmente de uno a tres sustituyentes alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono sobre el anillo de fenilo, tal como fenilsulfonilo, 2-metilfenilsulfonilo, 3-metilfenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, 2-etilfenilsulfonilo, 3-n-propilfenilsulfonilo, 4-n-butilfenilsulfonilo, 2-n-pentilfenilsulfonilo, 3-n-hexilfenilsulfonilo, 2,3-dimetilfenilsulfonilo y 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo.

15 Se puede preparar el compuesto (2) o su sal tratando el compuesto de benzazepina de fórmula (7) o una sal del mismo con ácido sulfúrico.

20 Se puede preparar la sal del compuesto de benzazepina (7) por reacción del compuesto de benzazepina (7) con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un ácido inorgánico (v.g., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico) o un ácido orgánico (v.g., ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de potasio.

25 El ácido sulfúrico no se limita a ninguna concentración específica, pero es normalmente utilizado en una concentración del 50% en peso o superior; incluye ácido sulfúrico concentrado. La concentración preferida de ácido sulfúrico es del 85 al 98% en peso.

30 El tratamiento del compuesto (7) o su sal con ácido sulfúrico es normalmente realizado a una temperatura de 0°C a 150°C , preferiblemente de 0°C a 100°C , y el tiempo de reacción es eventualmente determinado dependiendo de la temperatura de reacción, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas.

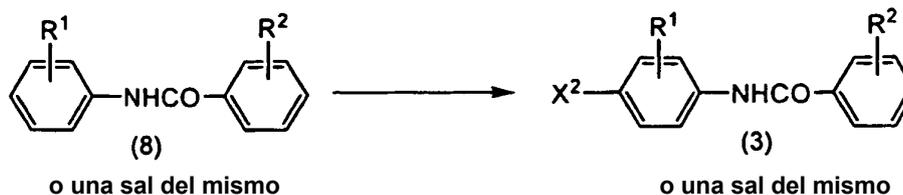
35 Después de la reacción, se puede aislar el compuesto deseado (2) o su sal de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. El producto puede ser luego purificado por un método de purificación convencional, tal como cromatografía en columna o recristalización. Se puede realizar la recristalización usando un cristal semilla, o, de manera alternativa, se puede realizar con carbón activo.

40 Cuando se obtiene el compuesto (2) en forma de base libre en la anterior reacción del Esquema de Reacción II, éste puede ser convertido en una sal con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptable. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (v.g., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico) o un ácido orgánico (v.g., ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de potasio.

50 En otro compuesto de partida, el compuesto de amida (3) o su sal en el anterior Esquema de Reacción I, X^2 no se limita a ningún átomo de halógeno específico, sino que incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, entre los cuales se prefiere en particular un átomo de bromo o un átomo de yodo.

55 Los R^1 y R^2 en el compuesto (3) no se limitan a ningún grupo alquilo inferior específico, sino que incluyen un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo. El R^1 preferido es un grupo metilo, y el R^2 preferido es un grupo metilo.

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

Esquema de Reacción III:

donde R^1 , R^2 y X^2 son como se ha definido anteriormente.

- 5 Es decir, el compuesto (3) o su sal puede ser obtenido tratando el compuesto de amida (8) o una sal del mismo con un agente halogenante en un solvente.

La sal del compuesto de amida (8) puede ser preparada por reacción del compuesto de amida (8) con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un ácido inorgánico (v.g., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico) o un ácido orgánico (v.g., ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de potasio.

15 El agente halogenante incluye, por ejemplo, una molécula de halógeno (v.g., bromo, cloro), un compuesto de cloruro (v.g., cloruro de yodo, cloruro de sulfurilo), un compuesto de cobre (v.g., bromuro cuproso), una succinimida N-halogenada (v.g., N-bromosuccinimida) o similares. El agente halogenante no se limita a ninguna cantidad específica, pero es normalmente utilizado en una cantidad de 1 mol a 10 moles, preferiblemente de 1 mol a 5 moles, por 1 mol del compuesto (8).

20 El solvente incluye, por ejemplo, éteres (v.g., éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglime, diglime), hidrocarburos halogenados (v.g., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono), ácidos grasos (v.g., ácido acético, ácido propiónico), disulfuro de carbono o una mezcla de los anteriores solventes.

25 La temperatura de reacción no está especificada, pero es normalmente de 0°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 50°C, y el tiempo de reacción es eventualmente determinado dependiendo de los tipos del compuesto de partida y de otras condiciones de reacción, pero es normalmente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas.

30 Tras la reacción, se puede aislar el compuesto deseado (3) o su sal de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. El producto puede ser luego purificado por un método de purificación convencional, tal como cromatografía en columna o recristalización. Se puede realizar la recristalización usando un cristal semilla, o se puede realizar de manera alternativa con carbón activo.

35 Cuando se obtiene el compuesto (3) en forma de base libre en la anterior reacción del Esquema de Reacción III, se puede convertir en una sal con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptable. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (v.g., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico) o un ácido orgánico (v.g., ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de potasio.

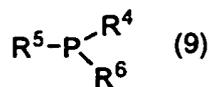
40 Se puede producir el compuesto deseado (1) o su sal por reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en presencia de un compuesto carbonilante, como se muestra en el Esquema de Reacción I.

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

50 El agente carbonilante no está limitado, aunque incluye, por ejemplo, monóxido de carbono o un carbonilo metálico (v.g., $Cr(CO)_6$, $Mo(CO)_6$, $W(CO)_6$) o similares. La cantidad del agente carbonilante puede no estar especificada, en la medida en que sea una cantidad al menos equimolar con respecto al compuesto (2), pero se usa preferiblemente en una cantidad muy en exceso con respecto al compuesto (2).

55 Cuando se usa monóxido de carbono como agente carbonilante, la reacción es preferiblemente llevada a cabo en presencia de un compuesto fosfórico y un compuesto de paladio como catalizador.

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



5 donde R⁴, R⁵ y R⁶ son los mismos o diferentes y cada uno es un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo o un grupo fenil-alquilo inferior (al que de aquí en adelante se puede hacer ocasionalmente referencia como "compuesto (9)").

10 El grupo alquilo inferior para R⁴, R⁵ y R⁶ no está especificado, aunque incluye un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

15 El grupo cicloalquilo no está especificado, aunque incluye un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

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

30 El grupo fenil-alquilo inferior incluye un grupo fenilalquilo donde el resto de alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 4-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo o similar. El grupo fenil-alquilo inferior puede eventualmente tener un sustituyente sobre el anillo de fenilo. Dicho sustituyente puede ser el mismo que los sustituyentes antes mencionados sobre el grupo fenilo.

35 Son ejemplos del compuesto (9) 4-(dimetilamino)fenildifenilfosfina, difenil-2-piridilfosfina, triciclohexilfosfina, resina de 4-difenilfosfinopoliestireno, resina de 4-difenilfosfinometilpoliestireno o similares.

El compuesto de paladio no está especificado, aunque incluye, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, bromuro de paladio, paladio-carbono, tetrakis(trifenilfosfino)paladio o similares.

40 La cantidad del compuesto (9) no está especificada, aunque es normalmente de 0,005 a 1 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por 1 mol del compuesto (3). La cantidad del compuesto de paladio no está especificada, aunque es normalmente de 0,001 a 0,5 moles, preferiblemente de 0,01 a 0,25 moles, por 1 mol del compuesto (3).

45 La reacción para producir el compuesto (1) o su sal es preferiblemente llevada a cabo en un solvente. El solvente incluye, por ejemplo, alcoholes (v.g., terc-butanol), hidrocarburos halogenados (v.g., cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (v.g., benceno, tolueno, xileno), éteres (v.g., éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, ciclopentil metil éter), ésteres (v.g., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo), solventes polares apróticos (v.g., N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo, piridina, acetona, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetilimidazolidinona, N,N-dimetilpropilenoamina o similares. Estos solventes pueden ser usados solos o en una mezcla de dos o más de ellos.

50 La anterior reacción para la producción del compuesto (1) o una sal del mismo es preferiblemente llevada a cabo en presencia de un compuesto básico. El compuesto básico no está especificado, aunque incluye bases orgánicas y bases inorgánicas. Las bases orgánicas son, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilaminilina, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), acetato de cesio o similares. Las bases inorgánicas son, por ejemplo, carbonatos (v.g., carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio), hidróxidos (v.g., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio), hidruros (v.g., hidruro de potasio, hidruro de sodio), sales de metales alcalinos (v.g., potasio, sodio) y sales de amiduros (amiduro de sodio, amiduro de potasio). Estos compuestos básicos pueden ser usados solos o en una mezcla de dos o más de ellos. Entre estos compuestos básicos, son preferibles las bases orgánicas; se prefieren en particular la N-etildiisopropilamina y el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU).

La temperatura de reacción no está especificada, aunque es normalmente de 25°C a 200°C, preferiblemente de 60°C a 150°C, y el tiempo de reacción es eventualmente determinado dependiendo de la temperatura de reacción o de otras condiciones, aunque es preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas.

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

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

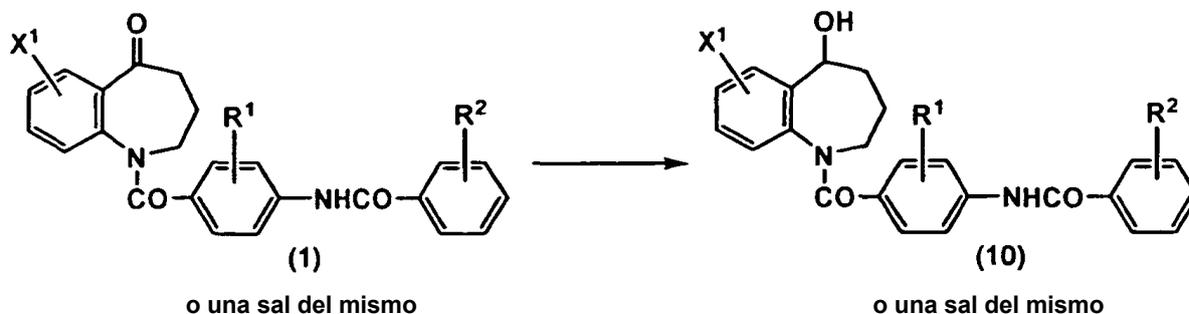
15 Cuando se usa(n) una sal del compuesto (2) y/o una sal del compuesto (3), también se obtiene el compuesto deseado (1) en forma de sal.

20 Tras la reacción, se puede aislar el compuesto deseado (1) de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. El producto puede ser luego purificado por un método de purificación convencional, tal como cromatografía en columna o recristalización. La recristalización puede ser realizada usando un cristal semilla, o de manera alternativa puede ser realizada con carbón activo.

25 Producción de los compuestos (10):

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

Esquema de Reacción IV:



35 donde R^1 , R^2 y X^1 son como se ha definido anteriormente.

La reacción de reducción del compuesto (1) en el anterior Esquema de Reacción IV no está especificada, aunque es preferiblemente llevada a cabo usando un agente hidrogenante, en particular preferiblemente usando el agente hidrogenante en una cantidad equimolar o inferior con respecto al compuesto (1) con el fin de producir el compuesto (10) con un alto rendimiento y una gran pureza, ya que la reacción hidrogenante de la presente invención puede proceder sin que apenas se produzca la reacción deshalogenante indeseable que se produce en los procedimientos conocidos.

45 El agente hidrogenante incluye, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, borohidruro de zinc, diborano o similares. Estos agentes hidrogenantes pueden ser usados solos o en una mezcla de dos o más de ellos. El agente hidrogenante es usado en una cantidad equimolar o inferior con respecto al compuesto (1) para producir el compuesto deseado (10) con un alto rendimiento y una gran pureza como se ha mencionado anteriormente. Así, el agente hidrogenante es normalmente usado en una cantidad de 0,1 a 1 mol, preferiblemente de 0,25 a 1 mol, más preferiblemente de 0,25 a 0,5 moles, por 1 mol del compuesto (1). La reacción reductora es normalmente llevada a cabo en un solvente. El solvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores (v.g., metanol, isopropanol), éteres (v.g., tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, diglime) o similares. Estos solventes pueden ser usados solos o en una mezcla de dos o más de ellos. Cuando se usa hidruro de aluminio y litio o diborano como agente reductor, es preferible usar un solvente anhidro, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter isopropílico o diglime.

La temperatura de reacción no está especificada, aunque es normalmente de -60°C a 150°C, preferiblemente de -30°C a 100°C, y el tiempo de reacción es eventualmente determinado dependiendo de la temperatura de reacción o de otras condiciones, aunque es preferiblemente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 horas.

5 Tras la reacción, se puede aislar el compuesto deseado (10) de la mezcla de reacción por un método de aislamiento convencional, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, filtrando, concentrando y extrayendo el producto. El compuesto (10) o su sal puede ser luego purificado por un método de purificación convencional, tal como cromatografía en columna o recristalización. Se puede realizar la recristalización usando un cristal semilla, o de manera alternativa se puede realizar con carbón activo.

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

20 Aplicabilidad industrial

Se pueden producir los compuestos deseados (1) o una sal de los mismos de la presente invención, los cuales son útiles para preparar un compuesto de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina farmacéuticamente activo que tiene actividad antagonista de la vasopresina, mediante las reacciones antes descritas con un alto rendimiento y una gran pureza.

Mejor modo de realización de la invención

30 La presente invención es ilustrada con más detalle mediante los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero no ha de ser considerada como limitada a los mismos.

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona

35 Se añade 7-cloro-1-p-toluensulfonyl-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona (5 g) a ácido sulfúrico al 90% (p/p) (50 ml) y se agita la mezcla a una temperatura de 0°C a 10°C durante 2,5 horas. Se añade la mezcla de reacción a agua fría (50 ml) y se neutraliza después añadiéndole gradualmente una solución de hidróxido de sodio (75 g) en una cantidad apropiada de agua, prestando atención a la reacción exotérmica. Se enfría la mezcla de reacción hasta 40 25°C y se extrae la suspensión verde amarillenta resultante con tolueno (50 ml), y se separa la capa orgánica, se lava con agua (25 ml x 2) y se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el sulfato de sodio por filtración, se concentra el filtrado a presión reducida, para obtener cristales de color amarillo claro. Se someten los cristales a deshidratación azeotrópica con tolueno para eliminar una ligera cantidad de agua y obtener 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona, que tiene un contenido en humedad menor de 100 ppm (2,5 g, rendimiento del 45 89%, P.f. 103-104°C).

Se recristaliza luego la 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona con metanol/agua (7:3), para obtener agujas de color amarillo claro.

50 La 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona así obtenida tiene los siguientes datos físicos: (1) datos del espectro de RMN, (2) datos del espectro de IR, (3) datos del espectro MS.

(1) Espectro de RMN:

55 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 2,18 (tt, J=7,1Hz, J=6,6Hz, 2H), 2,82 (t, J=7,1Hz, 2H), 3,25 (td, J=6,6Hz, J=4,6Hz, 2H), 4,62 (s ancho, 1H), 6,69 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,17 (dd, J= 8,7Hz, J=2,5Hz, 1H), 7,68 (d, J=2,5Hz, 1H).

(2) Espectro de IR

60 IR (KBr): 3365, 2963, 2933, 1655, 1607, 1287, 842, 820 cm⁻¹.

(3) Espectro MS

MS (EI): m/z = 195 (M⁺).

Ejemplo de Referencia 2

Preparación de 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno

5 Se disuelve 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (80 g) en ácido acético (500 ml) y se le añade una solución de bromo (19,0 ml) en ácido acético (40 ml) con agitación bajo refrigeración con hielo a lo largo de un período de aproximadamente una hora. Durante este período, se enfría la mezcla a una temperatura interna inferior a 20°C (temperatura interna media: 10-15°C) desde que la temperatura sube. Se agita continuamente la mezcla de reacción durante la noche. Se añade la suspensión resultante a agua helada y se recogen los cristales resultantes por
10 filtración, se lavan con agua y se secan a 60°C. Se recristaliza lo que resulta con metanol-agua, para obtener 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno (105,0 g), agujas blancas (rendimiento del 97%, P.f. 144,5-146,0°C).

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

15 ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 2,39 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 7,24-7,56 (m, 8H).

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno

20 Se disuelve m-toluidina (1.772 g) en acetona (3,5 l) y se le añade una solución de hidróxido de sodio (648 g) en agua (6,25 l), y se enfría la mezcla hasta alrededor de 20°C. Se añade a la mezcla cloruro de o-metilbenzoilo (2.507 g) a lo largo de un período de aproximadamente 20 minutos con agitación, mediante lo cual la temperatura de la mezcla de reacción se eleva hasta alrededor de 60°C. Después de agitar durante aproximadamente una hora, se enfría la
25 mezcla de reacción hasta alrededor de 10°C y se recogen los cristales resultantes por filtración. Se lava el producto cristalino dos veces con metanol/agua (4:1, 3,75 l) y se seca a aproximadamente 60°C, para obtener el producto deseado (3.530 g, rendimiento del 96,62%).

30 ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 2,37 (3H, s), 2,50 (3H, s), 6,96 (1H, d ancho, $J=7,2\text{Hz}$), 7,20-7,29 (3H, m), 7,35 (2H, t ancho, $J=7,4\text{Hz}$), 7,43-7,52 (3H, m). P.f. 144,8-145,8°C, prismas incoloros.

Ejemplo de Referencia 4

Preparación de 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)acetofenona

35 Se suspende 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (1.500 g) en o-diclorobenceno (4,5 l) y se enfría la mezcla hasta alrededor de 5°C, y se le añade por porciones cloruro de aluminio (3.556 g) (la temperatura de la mezcla de reacción se eleva hasta 35°C). Se vuelve a enfriar la mezcla hasta alrededor de 5°C y se le añade cloruro de acetilo (571 ml) por porciones a un intervalo de 20 minutos entre cada cantidad de 1/4 de su volumen. A continuación, se agita continuamente la mezcla durante aproximadamente 5 horas a alrededor de 10°C para completar la reacción. Se
40 añade lentamente la mezcla de reacción resultante a un recipiente que contiene hielo (15 kg) prestando atención a la reacción exotérmica y al desprendimiento de gases. Se separa la capa orgánica y se lava dos veces con una solución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato de sodio (7,5 l) previamente calentada hasta 50°C. Se calienta la capa orgánica así obtenida hasta 40°C y se le añaden metanol (0,75 l) y una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio (675 ml). Después de agitar, se separa la capa orgánica y se lava tres veces con agua (4,5 l, alrededor de
45 50°C), y se enfría luego hasta alrededor de 5°C. Se enfría continuamente el resultado durante aproximadamente 3 horas y se separan los cristales resultantes por filtración y se secan a alrededor de 60°C, para obtener el compuesto deseado (1.189 g, rendimiento del 66,8%).

50 ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 2,50 (3H, s), 2,56 (6H, s), 7,25 (1H, t ancho, $J=7,2\text{Hz}$), 7,27 (1H, d, $J=7,1\text{ Hz}$), 7,37 (1H, t ancho, $J=7,3\text{Hz}$), 7,43 (1H, s ancho), 7,47 (1H, d ancho, $J=7,1\text{ Hz}$), 7,65, (1H, d ancho, $J=8,1\text{ Hz}$), 7,72 (1H, s ancho), 7,76 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$). P.f. 101,3-102,1°C, prismas incoloros.

Ejemplo de Referencia 5

55 Preparación de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona

60 Se suspende 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (136,5 g) en nitroetano (137 ml) y se le añade lentamente cloruro de aluminio (403,9 g) enfriando con hielo de manera que no se superen los 60°C. Se enfría la mezcla a menos de 20°C y se le añade cloruro de cloroacetilo (136,8 g), y se agita la mezcla a alrededor de 20°C durante aproximadamente 7,5 horas para completar la reacción. Se añade lentamente a la mezcla de reacción agua helada (1,36 l) de manera que no se sobrepasen los 50°C y se extrae luego con tolueno (0,68 l). Se lava la capa del tolueno con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (0,68 l) y solución salina saturada (0,68 l) en este orden. Se separa una parte de la solución de tolueno resultante y se la somete al siguiente procedimiento, mientras que se usan las partes restantes de la solución de tolueno en el procedimiento del Ejemplo de Referencia 6.
65

Se concentra una parte de la solución de tolueno así separada a sequedad bajo presión reducida, para obtener una

mezcla de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona que tiene el siguiente espectro de RMN. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 2,50 (3H, s), 2,57 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,26 (1H, t ancho, J=7,6Hz), 7,28 (1H, d, J=7,6Hz), 7,38 (1H, t ancho, J=7,5Hz), 7,48 (1H, d ancho, J=7,8Hz), 7,49 (1H, s ancho), 7,68, (1H, d ancho, J=9Hz), 7,70 (1H, s ancho), 7,72 (1H, d, J=9Hz).

Ejemplo de Referencia 6

Preparación de una mezcla de cloruro de 1-[2-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil]piridinio y cloruro de 1-[2-[4-metil-2-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil]piridinio

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

¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ = 2,41 (3H, s), 2,50 (3H, s), 6,45 (2H, s), 7,33 (1H, t ancho, J=7Hz), 7,34 (1H, d, J=7,5Hz), 7,44 (1H, t ancho, J=7,5Hz), 7,51 (1H, d ancho, J=7,5Hz), 7,81 (1H, s ancho), 7,89 (1H, d ancho, J=8,1 Hz), 8,12 (1H, d, J=8,1Hz), 8,28 (2H, dd, J=6,6, 7,5Hz), 8,74 (1H, t ancho, J=7,5Hz), 9,06 (2H, d ancho, J=6,6Hz), 10,75 (1H, s ancho).

Ejemplo 1

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

Se introducen 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno (3,2 g, 10,5 mM) y 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona (1,8 g, 9,2 mM) bien secos en un recipiente de reacción y se añaden 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) (2,5 ml) y N,N-dimetilformamida (DMF) (6 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Se añaden a la solución así obtenida trifenilfosfina (221 mg) y Pd(OAc)₂ (23,5 mg, 0,105 mM) y se calienta la mezcla bajo monóxido de carbono a 125°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se insufla en ella gas argón para descargar el exceso de monóxido de carbono. A continuación, se añaden a la mezcla acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa 0,5 M de NaOH (50 ml) para dividir en dos fases. Se lava la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido y luego con solución salina saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano), para obtener la 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona deseada (3,5 g) como un polvo cristalino de color blanco amarillento claro (rendimiento del 85%, pureza del 99,1%, P.f. 134-142°C).

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

(1) Espectro de RMN:

¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 1,98 (tt, J=6,6Hz, J=6,6Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,78 (t, J=6,4Hz, 2H), 3,87 (t, J=6,4Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 9,96 (s ancho, 1H).

(2) Espectro de IR:

IR (KBr): 3296, 2964, 2926, 1683, 1638, 1610, 1401, 1297, 836, 739 cm⁻¹.

(3) Espectro MS:

MS (EI): m/z = 446 (M⁺).

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

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

Ejemplo 2

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

Se suspende 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona (3,2 g, 7,1 mM) en metanol (27 ml) y se le añade de una vez borohidruro de sodio cristalino (96 mg = 2,5 mM), y se deja que la mezcla reaccione durante aproximadamente una hora. Se añade a la mezcla de reacción gota a gota ácido clorhídrico diluido al 0,5% (9,3 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente y se enfría después. Se separan los cristales precipitados por filtración y se secan a temperatura ambiente, para obtener la 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-

(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina deseada (2,97 g) como un polvo blanco (rendimiento del 92%, P.f. 224,5-225,5°C).

5 Se obtiene la 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina pura recristalizando el producto anterior con metanol/agua (4:1). El producto así obtenido es un polvo cristalino blanco (rendimiento de la recristalización, 90%, pureza mayor del 99,5%, P.f. 226-227,5°C).

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

(1) Espectro de RMN:

15 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): isómero conformacional principal δ = 1,49 (ddd ancho, J=11,3Hz, J=11,3Hz, J=11,3Hz, 1H), 1,74 (d ancho, J=11,3Hz, 1H), 1,95 (ddd ancho, J=11,3Hz, J=11,3Hz, J=11,3Hz, 1H), 2,11 (d ancho, J=11,3Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,68 (dd ancho, J=11,3Hz, J=11,3Hz, 1H), 4,64 (d ancho, J=11,3Hz, 1H), 4,90 (d ancho, J=11,3Hz, 1H), 5,70 (d ancho, J=4,6Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2Hz, 1H), 6,76 (d, J=10,1Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,2Hz, J=2,3Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,37 (dd, J=7,3Hz, J=7,3Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,3Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,3Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

20 (2) Espectro de IR:

IR (KBr): 3397, 3221, 2926, 1657, 1622, 1609, 1395, 1304, 1094, 866, 827, 745 cm⁻¹.

(3) Espectro MS:

MS (FAB): m/z = 449 (MH⁺).

25 (4) Espectro de difracción de rayos X del polvo:

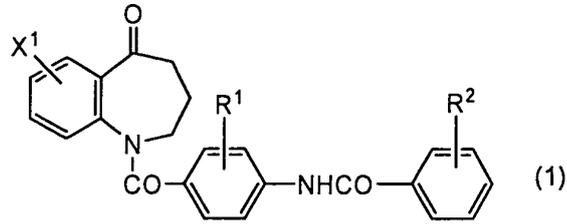
2θ = 4,7, 15,4, 18,7, 21,7, 23,5°.

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

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

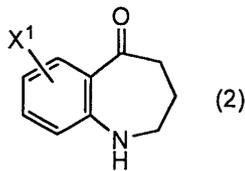
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de benzazepina de fórmula (1):



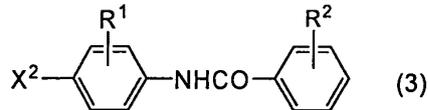
5

donde X^1 es un átomo de halógeno y R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o sus sales, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de benzazepina de fórmula (2):



10

donde X^1 es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto de amida de fórmula (3):



15

donde R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente y X^2 es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, en presencia de un agente carbonilante.

20 2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de benzazepina (1) es 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ona o una sal de la misma.