

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 981**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/16** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 7/04** (2006.01)  
**A61P 13/00** (2006.01)  
**A61P 13/10** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2013 PCT/JP2013/084937**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14104209**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2013 E 13867980 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2940008**

54 Título: **Nuevo derivado de benzoazepina y uso médico del mismo**

30 Prioridad:

**26.12.2012 JP 2012281908**

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

**26.09.2017**

73 Titular/es:

**SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD**  
**(100.0%)**  
**35 Higashisotoboricho, Higashi-ku**  
**Nagoya-shi, Aichi 461-8631, JP**

72 Inventor/es:

**KITAMOTO, KATSUNORI;**  
**KASUGAI, NOBUYOSHI;**  
**KATAOKA, HIROYO;**  
**OHSAWA, YASUSHI;**  
**KUNO, YUKA;**  
**FUJIEDA, HIROKI;**  
**SAKAI, KEITA;**  
**NAGANO, HIROKI;**  
**TAKAHASHI, NAOKI;**  
**IZUCHI, TORU;**  
**TAKEUCHI, MITSUAKI;**  
**KURUMAZUKA, DAISUKE;**  
**MIYAZAWA, TOSHIYUKI;**  
**HARADA, SATOKO; ; CHC<Z=N A#**  
**ASANO, YUKIYASU; M5 A5 85 ZM F-9 y**  
**.....OKABE, MORIO**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 633 981 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**

Nuevo derivado de benzoazepina y uso médico del mismo

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de benzoazepina útil como producto médico y al uso médico del mismo. El compuesto tiene diversos usos médicos como agonista del receptor V2.

**Técnica anterior**

10 La arginina vasopresina se sintetiza en el área hipotalámica y es un péptido compuesto por 9 aminoácidos, que se excreta desde la pituitaria posterior. Los receptores de arginina vasopresina se clasifican en las tres clases de subtipos V1a, V1b, y V2, el receptor V1a existe en el hígado, células vasculares del tejido muscular, plaquetas sanguíneas, tejidos periféricos, y sistema nervioso central, el receptor V1b existe en el sistema nervioso central, y el receptor V2 existe en las células tubulares colectoras del riñón. Cuando la arginina vasopresina se conecta a un receptor V2, se estimula la reabsorción de agua en el túbulo colector del riñón y se disminuye el volumen urinario. Por lo tanto, cuando la arginina vasopresina es baja, se causa poliuria, y algunos ejemplos de enfermedades debidas a la poliuria incluyen diabetes insípida central, enuresis nocturna infantil, nicturia, y vejiga hiperactiva. Por lo tanto, un agonista del receptor V2 es útil como agente preventivo o terapéutico de estas enfermedades. Además, un agonista del receptor V2 tiene acciones de liberación de los factores sanguíneos VIII y Von Willebrand y de ese modo puede tratar enfermedades hemorrágicas (tales como hemofilia y enfermedad de Von Willebrand).

20 De forma convencional, se ha usado desmopresina, que es un péptido (arginina vasopresina en la que se suprime un grupo amino de la 1ª cisteína y la 8ª arginina se convierte en tipo d), para tratamientos de diabetes insípida central y enuresis nocturna como agonista del receptor V2. Sin embargo, un agente oral de desmopresina es muy bajo en disponibilidad biológica y se requiere una alta dosificación con el fin de obtener sus efectos. Además, una preparación de desmopresina es cara y también existe la preocupación con respecto a la aparición de efectos secundarios causados por la fluctuación de absorción entre individuos, y la preparación de desmopresina no satisface necesariamente en vista de la seguridad. Por lo tanto, se desea la creación de un fármaco médico que tenga una alta disponibilidad biológica y menos fluctuación de absorción.

30 Por otra parte, una reacción metabólica debida al citocromo P-450 (CYP) desempeña un papel predominante en la desaparición del fármaco del cuerpo y, cuando se metaboliza un fármaco mediante un CYP que tiene las mismas especies moleculares que compiten entre sí en la enzima metabólica, se supone que se causa cierto tipo de inhibición metabólica. La inhibición de CYP puede conducir a la variación de la concentración sanguínea y la concentración tisular de un fármaco, al cambio en los efectos del tratamiento, y a la aparición de efectos secundarios graves. Por lo tanto, se desea la creación de un fármaco médico que tenga una baja afinidad frente a CYP y menos preocupación con respecto a la inhibición enzimática.

35 Hasta la fecha, se han informado derivados benzoheterocíclicos (Literaturas de Patente 1 a 3), derivados de benzoazepina (Literaturas de Patente 4 y 5), un derivado de amida (Literatura de Patente 6), un derivado de benzodiazepina (Literatura de Patente 7) como compuestos que tienen una acción agonista del receptor de vasopresina, y se ha informado un derivado de espiro benzoazepina sustituido (Literatura de Patente 8) como compuesto que tiene una acción antagonista del receptor de vasopresina; sin embargo, estos compuestos son diferentes del compuesto de la presente solicitud en la estructura que tiene un grupo carbonilo en el 4º carbono de la benzoazepina.

**Documentos de la técnica anterior****LITERATURAS DE PATENTES**

Literatura de Patente 1: WO n.º 95/34540

Literatura de Patente 2: JP-A n.º 09-221476

Literatura de Patente 3: JP-A n.º 2000-351768

45 Literatura de Patente 4: WO n.º 97/22591

Literatura de Patente 5: JP-A n.º 11-60488

Literatura de Patente 6: JP-A n.º 11-1456

Literatura de Patente 7: WO n.º 2006/104008

Literatura de Patente 8: WO n.º 2005/37795

50

**Sumario de la invención**

## PROBLEMAS A RESOLVER MEDIANTE LA INVENCION

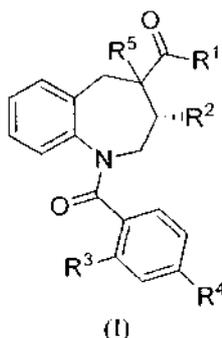
Los objetos de la presente invención son proporcionar un compuesto que tenga una acción agonista del receptor V2 y proporcionar un agente preventivo o terapéutico para diabetes insípida central, enuresis nocturna, nicturia, vejiga hiperactiva, hemofilia, o enfermedad de Von Willebrand basado en la acción agonista del receptor V2.

## SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

Para la presente invención, en vista de los puntos descritos anteriormente, se consideró que un compuesto que tiene la nueva estructura básica es eficaz como medio para resolver los problemas descritos anteriormente, y se han repetido investigaciones exhaustivas con el fin de crear un nuevo agonista del receptor V2. Como resultado, se ha descubierto que un compuesto representado por la fórmula general (I) descrita posteriormente y una sal del mismo tienen excelentes acciones agonistas del receptor V2 y de ese modo se consiguió la conclusión de la presente invención.

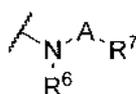
Es decir, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula 1]



[en la que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 2]

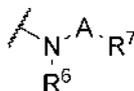


(en la que A está ausente o es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carboxilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior); R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>3</sup> es un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un átomo de halógeno; R<sup>4</sup> es un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de cinco miembros, o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de cinco miembros (con la condición de que cada uno de estos grupos heterocíclicos contenga al menos un átomo de nitrógeno y pueda estar sustituido con un grupo alquilo inferior); y R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo; y el compuesto se denomina "el compuesto de la presente invención". A continuación se enumerarán diversas realizaciones del compuesto de la presente invención.

Una realización de la presente invención es un compuesto, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o la fórmula que se describe a continuación:

35

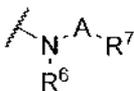
[Fórmula 3]



[en la que A está ausente o es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, con la condición de que se excluyen el caso en el que A es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior y tanto R<sup>6</sup> como R<sup>7</sup> son átomos de hidrógeno, y el caso en el que A está ausente, R<sup>6</sup> es un grupo alquilo inferior, y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno].

Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, R<sup>1</sup> es la fórmula que se describe a continuación:

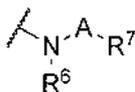
[Fórmula 4]



[en la que A está ausente o es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo pirrolidina que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo inferior, con la condición de que se excluyen el caso en el que A es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior y tanto R<sup>6</sup> como R<sup>7</sup> son átomos de hidrógeno, y el caso en el que A está ausente, R<sup>6</sup> es un grupo alquilo inferior, y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno].

Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, R<sup>1</sup> es la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 5]

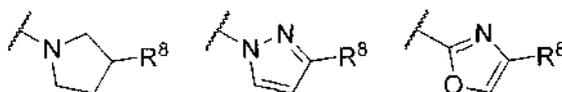


[en la que A es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno; R<sup>7</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, o un grupo carbamoilo].

Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, R<sup>4</sup> es un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo pirrolidina que puede estar sustituido con 1 a 4 grupos alquilo inferior, un grupo pirazol que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior, o un grupo oxazolilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo inferior.

Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, R<sup>4</sup> es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

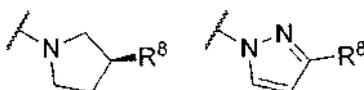
[Fórmula 6]



[en las que R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior].

Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, R<sup>4</sup> es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

[Fórmula 7]



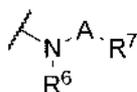
[en las que R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior].

5 Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que R<sup>5</sup> es un grupo metilo o un átomo de flúor en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente.

Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que R<sup>3</sup> es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un átomo de cloro en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente.

Otra realización de la presente invención es un compuesto, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, R<sup>1</sup> es la fórmula que se describe a continuación:

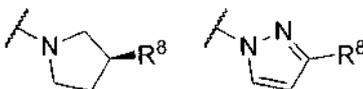
10 [Fórmula 8]



[en la que A es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno; R<sup>7</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, o un grupo carbamoilo], R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un átomo de cloro, R<sup>4</sup> es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

15

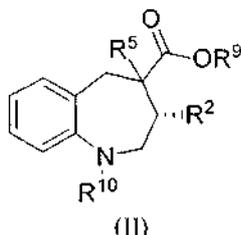
[Fórmula 9]



[en las que R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior], y R<sup>5</sup> es un grupo metilo o un átomo de flúor.

20 La presente invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula general (II), que es un compuesto intermedio del compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente:

[Fórmula 10]



25 [en la que R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o un átomo de halógeno; R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo carboxi; y R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino, con la condición de que se excluye el caso en el que tanto R<sup>2</sup> como R<sup>5</sup> son átomos de hidrógeno].

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención como principio activo. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención se usa para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes insípida central, enuresis nocturna, nicturia, vejiga hiperactiva, hemofilia, y enfermedad de Von Willebrand.

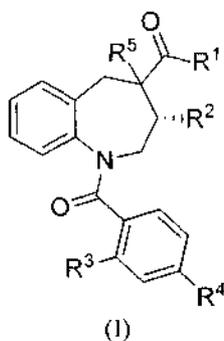
**Efectos de la invención**

El compuesto de la presente invención tiene una excelente acción agonista del receptor V2, y es útil como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes insípida central, enuresis nocturna, nicturia, vejiga hiperactiva, hemofilia, y enfermedad de Von Willebrand. Se ha de observar que el compuesto principal de la presente invención actúa selectivamente sobre un receptor V2, y tiene una baja actividad de inhibición con respecto a las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4 y CYP2C9, en comparación con los compuestos conocidos convencionalmente que tienen acción agonista del receptor V2 y, lo que es más, también en vista de las propiedades físicas como producto médico tal como solubilidad y permeabilidad de membrana y en vista de la cinética tal como aclaramiento en plasma y volumen de distribución, tiene excelentes propiedades y, por lo tanto, la presente invención es un fármaco médico seguro y útil que es excelente en la disociación de diversos efectos secundarios (citotoxicidad, acciones en hERG y CYP) y beneficios médicos.

**Realizaciones de la invención**

En lo sucesivo en la presente memoria, se explicará el compuesto de la presente invención.

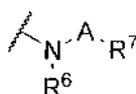
[Fórmula 11]



El compuesto de la presente invención es un compuesto en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  se definen como se describe a continuación en el compuesto expresado por la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

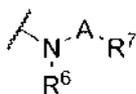
$R^1$  es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 12]



[en la que A está ausente o es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior;  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior]; entre ellos,  $R^1$  es preferentemente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o la fórmula que se describe a continuación:

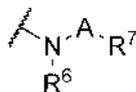
[Fórmula 13]



[en la que A está ausente o es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior;  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, con la condición de que se excluyen el caso en el que A es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior y tanto  $R^6$  como  $R^7$  son átomos de hidrógeno, y el caso en el que A está

ausente, R<sup>6</sup> es un grupo alquilo inferior, y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno]; y entre ellos, R<sup>1</sup> es de forma particularmente preferente la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 14]

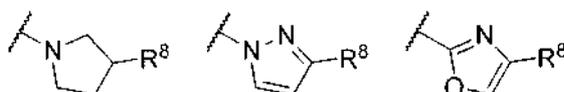


5 [en la que A está ausente o es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo pirrolidina que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo inferior, con la condición de que se excluyen el caso en el que A es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior y tanto R<sup>6</sup> como R<sup>7</sup> son átomos de hidrógeno, y el caso en el que A está ausente, R<sup>6</sup> es un grupo alquilo inferior, y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno]; y entre ellos, A es preferentemente un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, R<sup>6</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno, y R<sup>7</sup> es preferentemente un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, o un grupo carbamoilo.

15 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y es preferentemente un átomo de hidrógeno. R<sup>3</sup> es un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un átomo de halógeno, y es preferentemente un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un átomo de cloro entre ellos.

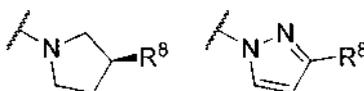
20 R<sup>4</sup> es un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de cinco miembros, o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de cinco miembros (con la condición de que cada uno de estos grupos heterocíclicos contenga al menos un átomo de nitrógeno y pueda estar sustituido con un grupo alquilo inferior). Entre ellos, R<sup>4</sup> es preferentemente un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

[Fórmula 15]



25 [en las que R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior]; y entre ellos, R<sup>4</sup> es de forma particularmente preferente un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

[Fórmula 16]

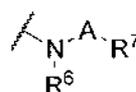


[en las que R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior].

30 R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno y, entre ellos, R<sup>5</sup> es preferentemente un grupo metilo o un átomo de flúor.

Un compuesto particularmente preferente de la presente invención es un compuesto en el que, en la fórmula general (I), R<sup>1</sup> es la fórmula que se describe a continuación:

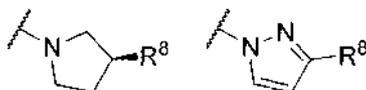
[Fórmula 17]



35 [en la que A es un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>7</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, o un grupo carbamoilo], R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un átomo de

cloro, R<sup>4</sup> es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

[Fórmula 18]



[en las que R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior], y R<sup>5</sup> es un grupo metilo o un átomo de flúor.

5 Además, la descripción usa las definiciones que se describen a continuación.

Un "grupo alcoxi inferior" significa un grupo -O-(alquilo C1 a C3), y algunos ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propoxi, un grupo *i*-propoxi.

Un "grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y algunos ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo *n*-propilo.

10 Un "grupo alquileo inferior" significa un grupo alquileo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y algunos ejemplos del mismo incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, y un grupo *n*-propileno.

15 Un "grupo heterocíclico aromático" significa un grupo de anillo aromático monocíclico a tricíclico que consiste en al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno y azufre, y algunos ejemplos del mismo incluyen un grupo piridilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazolilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo quinolina, un grupo quinazolina, un grupo purina, y un grupo acridina.

20 Un "grupo heterocíclico no aromático" significa un grupo de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que puede tener parcialmente enlaces insaturados y contiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno y azufre, y algunos ejemplos del mismo incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo indolilo, un grupo 1,2-dihidroisoquinolilo, y un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo.

Un "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

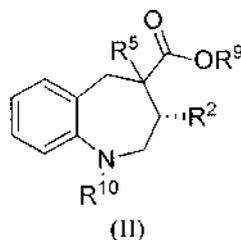
25 Un "grupo heterocíclico monocíclico aromático o no aromático de 5 miembros" significa un grupo monocíclico que puede tener un enlace insaturado y contiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno y azufre, y algunos ejemplos del mismo incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, y un grupo imidazolilo.

30 Una "sal farmacológicamente aceptable" significa una sal que tiene eficacia biológica y las características de un compuesto expresado por la fórmula general (I) y tampoco es desventajosa en aspectos biológicos u otros aspectos. Tal sal farmacológicamente aceptable se incluye en el ámbito de la presente invención. Algunos ejemplos de la sal farmacológicamente aceptable incluyen sales con aminoácidos (por ejemplo, sales con lisina, arginina, y similares), sales de adición de metal alcalino (por ejemplo, sales con sodio, potasio, y similares), sales de adición de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sales con calcio, magnesio, y similares), sales de adición de amina orgánica (por ejemplo, sales con dietilamina, dietanolamina, piperazina, y similares), sales de adición de ácido inorgánico (por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y similares), y sales de adición de ácido orgánico (por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares). Una reacción de formación de estas sales de adición se puede realizar de acuerdo con un procedimiento general.

40 En el caso de conversión en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente por reacción debida a una enzima, ácido gástrico, o similar, en condiciones fisiológicas en un organismo vivo, estos compuestos se incluyen en el ámbito de la presente invención. Algunos ejemplos de los mismos incluyen cuando R<sup>1</sup> en un compuesto expresado por la fórmula general (I) forma un grupo carboxi con un grupo hidroxilo, compuestos en los que el grupo carboxi se somete a esterificación (por ejemplo, esterificación con etilo, esterificación con carboximetilo, y pivaloiloximetilación) o amidación (por ejemplo, metilamidación). Además, cuando un grupo de expresado por R<sup>1</sup> tiene un grupo hidroxilo, algunos ejemplos de los mismos incluyen compuestos en los que el grupo hidroxilo se somete a acilación (por ejemplo, acetilación, propionilación y *t*-butilcarbonilación), alcoxicarbonilación (por ejemplo, metoxicarbonilación, etoxicarbonilación y *t*-butoxicarbonilación), o succinilación.

A continuación, se explicará un compuesto que es un compuesto intermedio del compuesto de la presente invención.

[Fórmula 19]



Un compuesto intermedio del compuesto de la presente invención es un compuesto expresado por la fórmula general descrita anteriormente (II) en la que R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o un átomo de halógeno, R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo carboxi, y R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino (con la condición de que se excluye el caso en el que tanto R<sup>2</sup> como R<sup>5</sup> son átomos de hidrógeno).

En la presente memoria, "un grupo protector de un grupo carboxi" significa un grupo conocido generalmente como un grupo protector de un grupo carboxi en síntesis orgánica, y algunos ejemplos del mismo incluyen (1) un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *i*-propilo, y un grupo *t*-butilo), (2) un grupo halógeno alquilo inferior (por ejemplo, un grupo yoduro de 2-etilo y un grupo 2,2,2-tricloroetilo), (3) un grupo alcoximetilo inferior (por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, y un grupo *i*-butoximetilo), (4) un grupo aciloximetilo alifático inferior (por ejemplo, un grupo butiriloximetilo y un grupo pivaloiloximetilo), (5) un grupo 1-alcoxicarboniloxietilo inferior (por ejemplo, un grupo 1-metoxicarboniloxietilo y un grupo 1-etoxicarboniloxietilo), (6) un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo *o*-nitrobencilo, y un grupo *p*-nitrobencilo), (7) un grupo benzhidrido, y (8) un grupo ftalidilo.

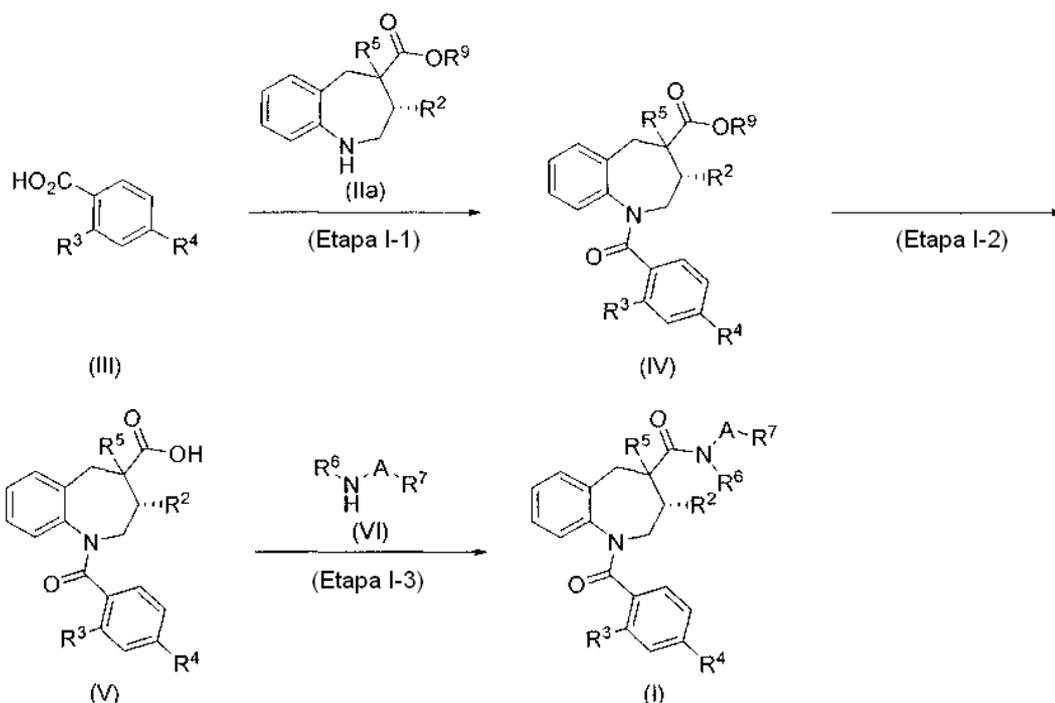
Además, "un grupo protector de un grupo amino" significa un grupo conocido generalmente como un grupo protector de un grupo amino en síntesis orgánica, y algunos ejemplos del mismo incluyen (1) un grupo alcanóilo inferior sustituido o sin sustituir (por ejemplo, un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo dicloroacetilo, un grupo propionilo, un grupo fenil acetilo, un grupo fenoxiacetilo, y un grupo tienilacetilo), (2) un grupo alcoxicarbonilo inferior sustituido o sin sustituir (por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *t*-butoxicarbonilo, un grupo *p*-nitrobenciloxicarbonilo, y un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo), (3) un grupo alquilo inferior sustituido o sin sustituir (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo *t*-butilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo tritilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo difenilmetilo, y un grupo pivaloiloximetilo), (4) un grupo sililo sustituido (por ejemplo, un grupo trimetilsililo y un grupo *t*-butildimetilsililo), y (5) un grupo bencilideno sustituido o sin sustituir (por ejemplo, bencilideno, un grupo salicilideno, un grupo *p*-nitrobencilideno, un grupo *m*-clorobencilideno, un grupo 3,5-di(*t*-butil)-4-hidroxibencilideno, y un grupo 3,5-di(*t*-butil)bencilideno).

Cuando están presentes uno o más carbonos asimétricos en el compuesto de la presente invención, la invención incluye cualquier compuesto de isómero basado en los carbonos asimétricos y cualquier combinación de los mismos. Además, cuando está presente isomería geométrica o tautomería en el compuesto de la invención, la invención incluye cualquier isómero geométrico o tautómero del mismo. Además, el compuesto de la presente invención también incluye un solvato con un disolvente que sea aceptable como producto médico, tal como agua, etanol e isopropanol.

El compuesto representado por la fórmula general (I), que es el compuesto de la presente invención, se puede fabricar mediante un procedimiento conocido en la fórmula de etapa de reacción I que se describe a continuación, un procedimiento descrito en los ejemplos, o un procedimiento que combine procedimientos conocidos:

[Fórmula de etapas de reacción I]

[Fórmula 20]



[en las que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $R^3$  es un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un átomo de halógeno;  $R^4$  es un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de cinco miembros, o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de cinco miembros (con la condición de que cada uno de estos grupos heterocíclicos contenga al menos un átomo de nitrógeno y pueda estar sustituido con un grupo alquilo inferior);  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno; A está ausente o es un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior;  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; y  $R^9$  es un grupo protector de un grupo carboxi].

#### [Etapa 1-1]

Un compuesto expresado por la fórmula general (III) se forma en un cloruro de ácido en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno y cloruro de metileno) usando un agente de cloración (por ejemplo, cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo) en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida), y a continuación se hace reaccionar con un compuesto expresado por la fórmula general (IIa) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano y acetonitrilo), usando una base (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-dietilnilina y piridina) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (IV). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas. Además, los compuestos expresados por la fórmula general (III) y la fórmula general (IIa) son productos disponibles como productos comerciales, pero también se pueden fabricar mediante un procedimiento de las fórmulas de etapa de reacción II a IV que se describen posteriormente.

#### [Etapa 1-2]

Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se retira el grupo protector  $R^9$  en el compuesto expresado por la fórmula general (IV) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (V).

#### [Etapa 1-3]

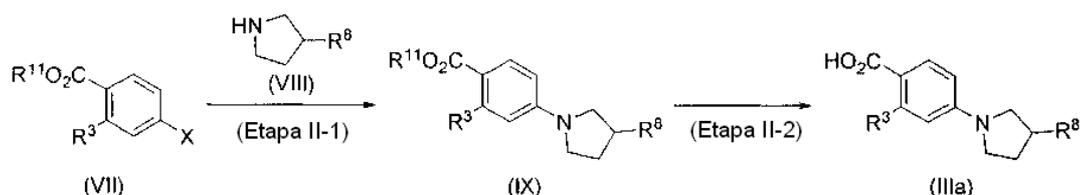
Un compuesto expresado por la fórmula general (V) y un compuesto expresado por la fórmula general (VI) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, cloruro de metileno y tetrahidrofurano), usando un agente de condensación (por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dicitclohexilcarbodiimida) en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, diisopropiltilamina, 4-dimetilaminopiridina y 1-hidroxibenzotriazol) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula

general (I). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas. Además, el compuesto expresado por la fórmula general (VI) es un producto disponible como producto comercial, pero también se puede fabricar mediante un procedimiento conocido.

- 5 El compuesto expresado por la fórmula general (III), que se usa como material de partida en la fórmula de etapa de reacción I, se pueden fabricar mediante procedimientos conocidos en las fórmulas de etapa de reacción II y III que se describen a continuación, procedimientos que se describen en los ejemplos de referencia, o procedimientos conocidos:

[Fórmula de etapas de reacción II]

[Fórmula 21]



10

[en las que  $R^3$  es un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o un átomo de halógeno;  $R^8$  es un grupo alquilo inferior;  $R^{11}$  es un grupo protector de un grupo carboxi; y X es un átomo de halógeno o un grupo saliente tal como triflato y mesilato].

[Etapa II-1]

- 15 Un compuesto expresado por la fórmula general (VII) y un compuesto expresado por la fórmula general (VIII) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y *N*-metil-2-pirrolidona) usando una base (por ejemplo, carbonato potásico y carbonato sódico) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (IX). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas. Además, los compuestos expresados por las fórmulas generales (VII) y (VIII) son productos disponibles como productos comerciales, pero también se pueden fabricar mediante un procedimiento conocido.

20

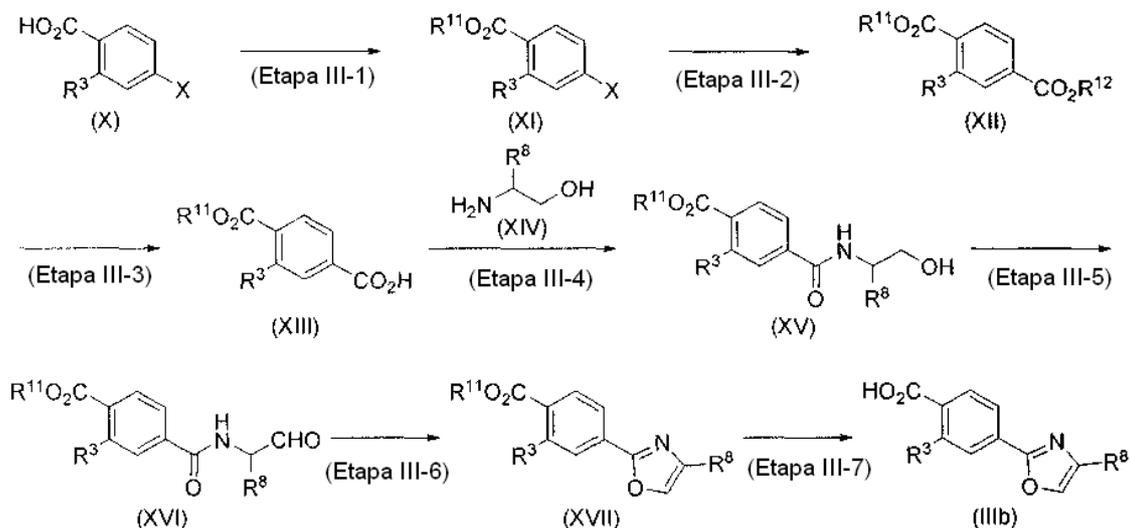
[Etapa II-2]

Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se retira el grupo protector  $R^{11}$  en el compuesto expresado por la fórmula general (IX) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (IIIa).

25

[Fórmula de etapas de reacción III]

[Fórmula 22]



[En la fórmula, R<sup>3</sup> es un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o un átomo de halógeno; R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior; R<sup>11</sup> es un grupo protector de un grupo carboxi; R<sup>12</sup> es un grupo protector de un grupo carboxi, que se puede distinguir de R<sup>11</sup> en la desprotección; y X es un átomo de halógeno o un grupo saliente tal como triflato y mesilato.]

## 5 [Etapa III-1]

Un compuesto expresado por la fórmula general (X) se forma en un cloruro de ácido en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno y cloruro de metileno) usando un agente de cloración (por ejemplo, cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo) en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida), a continuación se hace reaccionar con alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y alcohol bencílico) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano y acetonitrilo), usando una base (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-dietilaminina y piridina) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XI). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas. Además, el compuesto expresado por la fórmula general (X) es un producto disponible como producto comercial, pero también se puede fabricar mediante un procedimiento conocido.

## 15 [Etapa III-2]

Un compuesto expresado por la fórmula general (XI) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, metanol y etanol) usando una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y carbonato de cesio), un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio, y tetraquis(trifenilfosfino)paladio) en una atmósfera de monóxido de carbono, en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, 1,3-bis(trifenilfosfino)propano y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XII). La temperatura de reacción es de 40 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas.

## [Etapa III-3]

Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se retira el grupo protector R<sup>12</sup> en el compuesto expresado por la fórmula general (XII) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XIII).

## [Etapa III-4]

Un compuesto expresado por la fórmula general (XIII) y un compuesto expresado por la fórmula general (XIV) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, cloruro de metileno, y tetrahidrofurano) usando un agente de condensación (por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dicitclohexilcarbodiimida) en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina y 1-hidroxibenzotriazol) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XV). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas. Además, el compuesto expresado por la fórmula general (XIV) es un producto disponible como producto comercial, pero también se puede fabricar mediante un procedimiento conocido.

## [Etapa III-5]

Un compuesto expresado por la fórmula general (XV) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano) usando un oxidante (por ejemplo, un reactivo de Dess-Martin y un complejo de piridina y trióxido de azufre) en presencia o ausencia de un aditivo (dimetilsulfóxido) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XVI). La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas.

## [Etapa III-6]

Un compuesto expresado por la fórmula general (XVI) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloruro de metileno y acetonitrilo) usando un agente de cloración (por ejemplo, hexacloroetano y 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano) y una base (por ejemplo, diisopropiletilamina, piridina y trietilamina) en presencia de un aditivo (trifenilfosfina) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XVII). La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 5 horas.

## 50 [Etapa III-7]

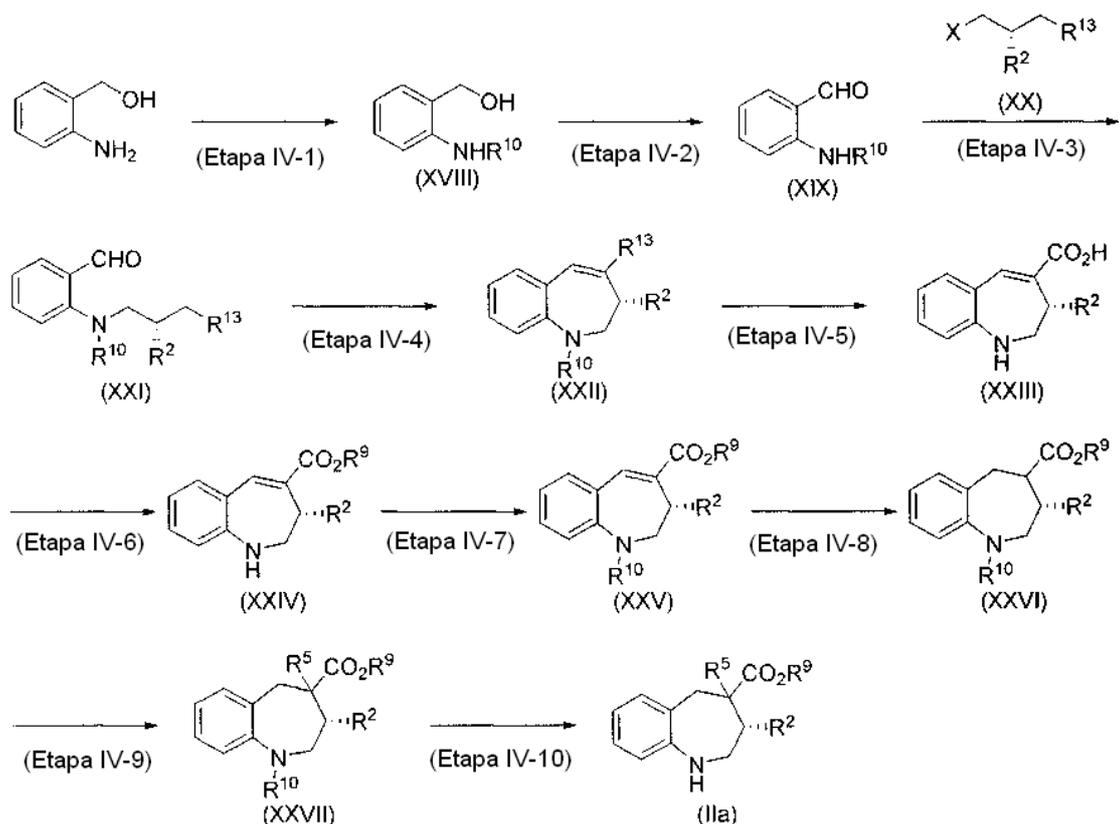
Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se retira el grupo protector R<sup>11</sup> en el compuesto expresado por la fórmula general (XVII) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (IIb).

El compuesto expresado por la fórmula general (IIa), que se usa como material de partida en la fórmula de etapa de

reacción I, se pueden fabricar mediante procedimientos conocidos en las fórmulas de etapa de reacción IV a VI que se describen a continuación, procedimientos que se describen en los ejemplos de referencia, o un procedimiento de combinación de procedimientos conocidos.

[Fórmula de etapas de reacción IV]

5 [Fórmula 23]



[En la fórmula,  $\text{R}^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $\text{R}^5$  es un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno;  $\text{R}^9$  es un grupo protector de un grupo carboxi;  $\text{R}^{10}$  es un grupo protector de un átomo de nitrógeno;  $\text{R}^{13}$  es un grupo ciano o un derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, éster de metilo y éster de etilo).]

10 [Etapa IV-1]

Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se protege un átomo de nitrógeno de (2-aminofenil)metanol con  $\text{R}^{10}$  para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (VIII). Además, (2-aminofenil)metanol está disponible como producto comercial.

15 [Etapa IV-2]

Un compuesto expresado por la fórmula general (XVIII) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetona y tetrahidrofurano) usando óxido de manganeso (IV) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XIX). La temperatura de reacción es de  $0^\circ\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas.

20 [Etapa IV-3]

Un compuesto expresado por la fórmula general (XIX) y un compuesto expresado por la fórmula general (XX) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido) usando una base (por ejemplo, carbonato potásico e hidruro sódico) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXI). La temperatura de reacción es de  $0^\circ\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas. Además, un compuesto expresado por la fórmula general (XX) se puede fabricar mediante un procedimiento de la fórmula de etapa de reacción VII que se describe posteriormente.

25

[Etapa IV-4]

5 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXI) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, carbonato de dietilo y etanol) usando una base (por ejemplo, etóxido sódico y *t*-butóxido potásico) en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, bromuro sódico, bromuro de litio y yoduro sódico) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXII).

[Etapa IV-5]

10 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXII) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, ácido acético y agua) usando un ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXIII). La temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 12 horas a 7 días.

[Etapa IV-6]

15 Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se protege un grupo carboxi en un compuesto expresado por la fórmula general (XXIII) con R<sup>9</sup> para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXIV).

[Etapa IV-7]

15 Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se protege un átomo de nitrógeno en un compuesto expresado por la fórmula general (XXIV) con R<sup>10</sup> para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXV).

[Etapa IV-8]

20 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXV) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol y 1,4-dioxano) usando un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono y catalizador de Pearlman) en una atmósfera de hidrógeno para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXVI). La temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a 60 °C, y el tiempo de reacción es de 1 hora a 48 horas.

[Etapa IV-9]

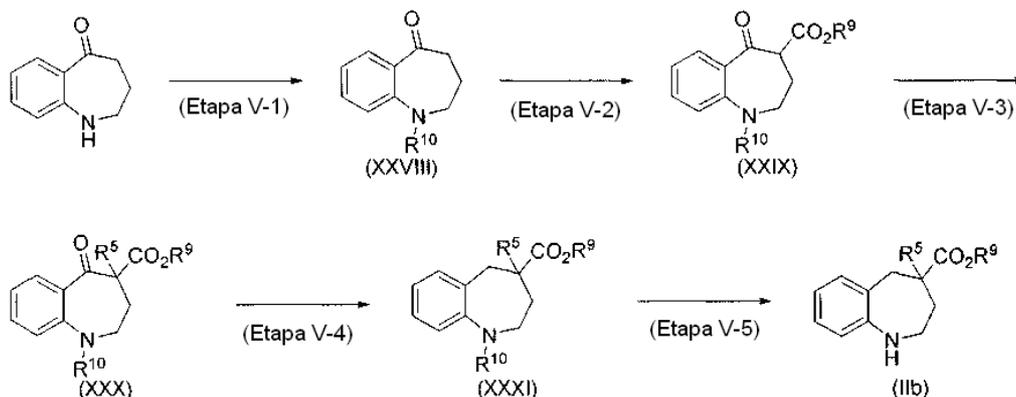
25 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXVI) y un agente electrófilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de etilo y *N*-fluorobencenosulfonimida) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano y dietil éter) usando una base (por ejemplo, diisopropilamina de litio, *n*-butil litio y *t*-butil litio) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXVII). La temperatura de reacción es de -78 °C a 0 °C, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas.

[Etapa IV-10]

35 Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se retira el grupo protector R<sup>10</sup> en el compuesto expresado por la fórmula general (XXVII) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (IIa).

[Fórmula de etapas de reacción V]

[Fórmula 24]



[En la fórmula,  $R^5$  es un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno;  $R^9$  es un grupo protector de un grupo carboxi; y  $R^{10}$  es un grupo protector de un átomo de nitrógeno.]

[Etapa V-1]

- 5 Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se protege un átomo de nitrógeno en 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-5(2*H*)-ona con  $R^{10}$  para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXVIII). Además, 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-5(2*H*)-ona está disponible como producto comercial.

[Etapa V-2]

- 10 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXVIII) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo) usando una base (por ejemplo, metóxido sódico y etóxido sódico) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXIX). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 5 horas.

[Etapa V-3]

- 15 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXIX) y un agente electrófilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de etilo y *N*-fluorobencenosulfonimida) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona y etanol) usando una base (por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio y hidruro sódico) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXX). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas.

- 20 [Etapa V-4]

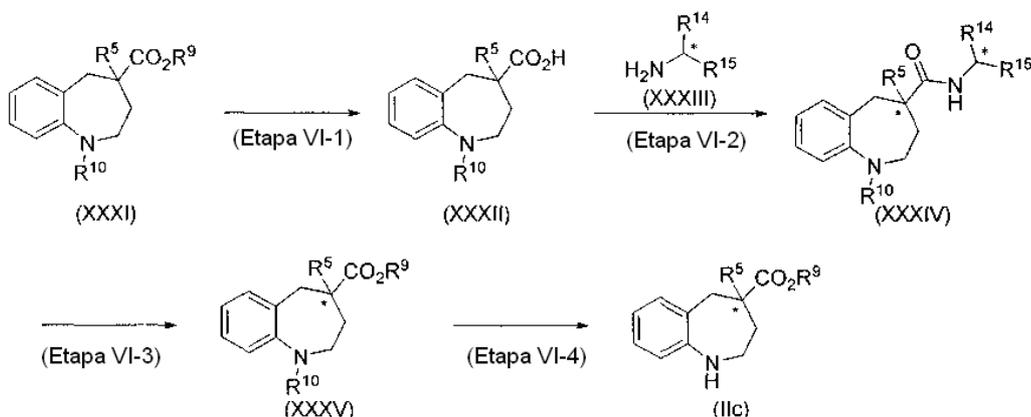
- 25 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXX) y un agente reductor (por ejemplo, trietilsilano) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano) usando un ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y complejo de trifluoruro de boro y dietil éter) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXXI). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas.

[Etapa V-5]

Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se retira el grupo protector  $R^{10}$  en el compuesto expresado por la fórmula general (XXXI) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (IIb).

- 30 [Fórmula de etapas de reacción VI]

[Fórmula 25]



- 35 [En la fórmula,  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno;  $R^9$  es un grupo protector de un grupo carboxi;  $R^{10}$  es un grupo protector de un átomo de nitrógeno;  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son grupos alquilo que son diferentes entre sí y pueden estar sustituidos o grupos arilo que pueden estar sustituidos.]

[Etapa VI-1]

Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley

(1999)", se retira el grupo protector  $R^9$  en el compuesto expresado por la fórmula general (XXXI) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXXII).

[Etapa VI-2]

5 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXXII) y un compuesto expresado por la fórmula general (XXXIII) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, cloruro de metileno y tetrahidrofurano) usando un agente de condensación (por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dicitlohexilcarbodiimida) en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina y 1-hidroxibenzotriazol) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXXIV). La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas.

[Etapa VI-3]

15 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXXIV) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol y alcohol bencílico) usando un ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXXV). La temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 72 horas.

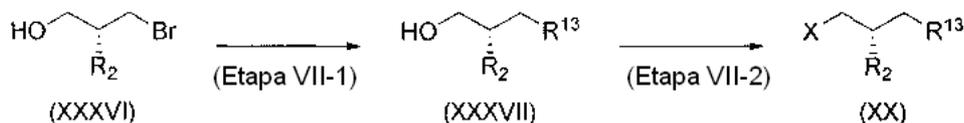
[Etapa VI-4]

Por referencia al procedimiento que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)", se retira el grupo protector  $R^{10}$  en el compuesto expresado por la fórmula general (XXXV) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (IIc).

20 El compuesto expresado por la fórmula general (XX), que se usa en la fórmula de etapa de reacción IV, se puede fabricar mediante el procedimiento mostrado en la fórmula de etapa de reacción VII que se describe a continuación, procedimientos que se describen en los ejemplos de referencia, o un procedimiento de combinación de procedimientos conocidos.

[Fórmula de etapas de reacción VII]

25 [Fórmula 26]



[En la fórmula,  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $R^{13}$  es un grupo ciano o un derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, éster de metilo y éster de etilo); y X es un átomo de halógeno o un grupo saliente tal como triflato y mesilato.]

30 [Etapa VII-1]

35 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXXVI) se hace reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo) usando un agente de cianación (por ejemplo, cianuro sódico y cianuro potásico) en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro sódico y 18-corona-6-éter) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XXXVII). La temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas.

[Etapa VII-2]

40 Un compuesto expresado por la fórmula general (XXXVII) y un agente nucleófilo (por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, y anhídrido de trifluorometanosulfonilo) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloruro de metileno y tolueno), usando una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, y piridina) para obtener de ese modo un compuesto expresado por la fórmula general (XX). La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas.

45 Algunos otros compuestos usados como materiales de partida, compuestos intermedios o reactivos, que son necesarios para fabricar el compuesto de la presente invención, están disponibles como productos comerciales y también se pueden fabricar por referencia a procedimientos conocidos.

Puede ser eficaz introducir un grupo protector adecuado en un sustituyente (por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, y un grupo carboxi), que esté contenido en el compuesto de la presente invención o un compuesto

usado para la producción del compuesto, en una etapa de un material de partida o un compuesto intermedio para la producción del compuesto en algunos casos, y, si fuera necesario, se puede seleccionar en forma adecuada un grupo protector descrito en "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999)" descrito anteriormente.

- 5 Con el fin de aislar o purificar el compuesto de la presente invención y un compuesto usado para la producción del compuesto a partir de una solución de reacción, se puede usar un procedimiento usado generalmente. Por ejemplo, se puede usar extracción con disolvente, una resina de intercambio iónico, cromatografía en columna usando gel de sílice, alúmina, o similar, como portador, aislamiento preparativo por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina, una resina secuestradora, recristalización, y similar, y estos procedimientos de  
10 aislamiento y purificación se pueden usar solos o en combinación. El aislamiento y la purificación se pueden realizar en cada ocasión después de cada reacción, o después de la finalización de varias reacciones.

- 15 Cuando el compuesto de la descripción tiene un carbono asimétrico y existen isómeros ópticos, estos isómeros ópticos se pueden dividir como diastereómeros mediante un procedimiento de resolución óptica general de un compuesto racémico, por ejemplo, cristalización fraccionada de la recristalización de diastereómeros en forma de sal de diastereómero formada con un compuesto ópticamente activo general, o una reacción con un compuesto ópticamente activo general, en un procedimiento general tal como cromatografía. Además, cada isómero óptico también se puede aislar mediante aislamiento preparativo por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando una columna para la separación de un material ópticamente activo.

- 20 El compuesto de la presente invención producido como se ha descrito anteriormente actúa como agonista del receptor V2 y por lo tanto se usa como composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de diabetes insípida central, enuresis nocturna, nicturia, vejiga hiperactiva, hemofilia, o enfermedad de Von Willebrand. Se ha de observar que el compuesto principal del compuesto de la invención actúa selectivamente sobre un receptor V2 y de ese modo es ventajoso desde el punto de vista de los efectos secundarios. Además, en comparación con los compuestos conocidos convencionalmente que tienen acción agonista del receptor V2, el compuesto de la presente  
25 invención tiene una baja acción de inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármaco CYP3A4 y CYP2C9 y, además, en vista de las propiedades físicas como producto farmacéutico tales como solubilidad y permeabilidad de membrana y en vista de la cinética tal como aclaramiento de plasma y volumen de distribución, tiene excelentes propiedades y, por lo tanto, la presente invención se puede usar de forma segura.

- 30 En cuanto a la forma de administración cuando el compuesto de la presente invención se usa como un fármaco médico, se pueden seleccionar diversas formas de administración descritas en las reglas generales para preparaciones de la "Farmacopea Japonesa" de acuerdo con los fines. Por ejemplo, cuando el compuesto se prepara en forma de comprimido, en general, se pueden seleccionar componentes capaces de ingesta oral usados en este campo. Por ejemplo, los componentes corresponden a vehículos tales como lactosa, celulosa cristalina, sacarosa y fosfato potásico. Además, si se desea, se pueden mezclar diversos aditivos que se usan habitualmente  
35 con regularidad en el campo de la formulación de fármacos tales como un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante y un agente desfloculante.

- Una cantidad del compuesto de la presente invención contenida en la preparación de la presente invención como principio activo no se limita de forma particular, y se selecciona adecuadamente entre un intervalo amplio. La cantidad de administración del compuesto de la presente invención se determina de forma adecuada de acuerdo con su uso, edad, sexo y otras condiciones del paciente, y el alcance de la enfermedad y, en el caso de administración oral, la cantidad de compuesto de la presente invención en un día es de aproximadamente 1 µg a 100 µg por 1 kg de peso corporal, de forma apropiadamente preferente de aproximadamente 10 µg a 20 mg, y de forma más apropiadamente preferente de aproximadamente 50 µg a 5 mg, y tal cantidad se puede suministrar de forma adecuada de 1 a 4 veces por separado en un día. Sin embargo, dado que la cantidad y el número de veces de la  
40 administración se determinan teniendo en cuenta las situaciones concernientes incluyendo el alcance de los síntomas que se tratan, la selección del compuesto que se administra, y la ruta de administración seleccionada, los intervalos y los números de veces de la cantidad de administración descritos anteriormente no limitan el ámbito de la presente invención.

### **Ejemplos**

- 50 En lo sucesivo en la presente memoria, el contenido de la presente invención se explicará más específicamente por referencia a ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos de ensayo farmacológico, y el alcance técnico de la presente invención no se limita a los contenidos descritos.

- Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H) de los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se describieron usando tetrametilsilano como sustancia patrón y expresando el valor del desplazamiento químico como valor δ (ppm). Para los patrones de división, una línea individual se mostró mediante "s", una línea doble se mostró mediante "d", una línea triple se mostró mediante "t", una línea cuádruple se mostró mediante "c", una línea quintuple se mostró mediante "quin", una línea múltiple se mostró mediante "m", y una línea ancha se mostró mediante "a". El análisis de masas se realizó en ionización por electronebulización (ESI). En las tablas, el grupo metilo se mostró mediante "Me" y el grupo metilo se mostró mediante "Et".

**Ejemplo de Referencia 1**Éster de metilo del ácido (S)-2-metil-4-(3-metilpirrolidin-1-il)benzoico

Se disolvió éster de metilo del ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (970 mg) en *N*-metil-2-pirrolidona (20 ml), a ello se añadió clorhidrato de (S)-3-metilpirrolidina (772 mg) en presencia de carbonato potásico (2,39 g), y la mezcla de reacción se agitó a continuación a 120 °C durante 6 horas. La solución de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/6) para obtener de ese modo el compuesto del título (720 mg) en forma de una sustancia aceitosa incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,34-6,30 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H). ESI/MS (*m/z*) 234 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 2**Ácido (S)-2-metil-4-(3-metilpirrolidin-1-il)benzoico

Se disolvió éster de metilo del ácido (S)-2-metil-4-(3-metilpirrolidin-1-il)benzoico (710 mg) en metanol (7 ml), a ello se añadieron agua (6 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (383 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, se añadió acetato de etilo para acidificarse con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, y la fase orgánica se lavó a continuación con solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (660 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,36 (s a, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H). ESI/MS (*m/z*) 220 (M+H)<sup>+</sup>, 218 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo de Referencia 3**Éster de bencilo del ácido 4-bromo-2-metilbenzoico

Se disolvió ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2,15 g) en cloruro de tionilo (5,0 ml) y *N,N*-dimetilformamida (100 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), a ello se añadieron alcohol bencílico (1,0 ml) y piridina (1,6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 6/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (2,65 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,30 (m, 7H), 5,33 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

**Ejemplo de Referencia 4**Éster de metilo del ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-3-metilbenzoico

Se disolvió éster de bencilo del ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (4,86 g) en un disolvente mixto de dimetilsulfóxido (48 ml) y metanol (48 ml), y a ello se añadieron acetato de paladio (358 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (657 mg) y diisopropiletilamina (5,4 ml), y la mezcla de reacción se reemplazó con monóxido de carbono y se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 24/1 a 3/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (3,91 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). ESI/MS (*m/z*) 285 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 5**Ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-3-metilbenzoico

Se disolvió éster de metilo del ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-3-metilbenzoico (3,03 g) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (30 ml) y agua (30 ml), a ello se añadió monohidrato de hidróxido de litio (671 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M para acidificarse, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró

con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (2,84 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,77 (m, 2H), 7,53-7,30 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). ESI/MS (m/z) 269 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 6

##### 5 Éster de bencilo del ácido 4-[(1-hidroxiopropano-2-il)carbamoil]-2-metilbenzoico

Se disolvió ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-3-metilbenzoico (1,24 g) en *N,N*-dimetilformamida (23 ml), a ello se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,76 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,41 g), diisopropiletilamina (3,1 ml) y DL-2-amino-1-propanol (730 µl), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 1/2) para obtener de ese modo el compuesto del título (1,07 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,29 (m, 5H), 6,71 (s a, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,31-4,15 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 3,37 (s a, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 328 (M+H)<sup>+</sup>, 326 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 7

##### 20 Éster de bencilo del ácido 2-metil-4-[(1-oxopropano-2-il)carbamoil]benzoico

Se disolvió éster de bencilo del ácido 4-[(1-hidroxiopropano-2-il)carbamoil]-2-metilbenzoico (1,07 g) en cloruro de metileno (16 ml), a ello se añadió reactivo de Dess-Martin (2,08 g) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 a 2/5) para obtener de ese modo el compuesto del título (846 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,64 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 7,01 (s a, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,79-4,62 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,4 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 326 (M+H)<sup>+</sup>, 324 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 8

##### 30 Éster de bencilo del ácido 2-metil-4-(4-metiloxazol-2-il)benzoico

Se disolvieron trifetilfosfina (2,05 g) y hexacloroetano (1,85 g) en acetonitrilo (18 ml), a ello se añadió una solución en acetonitrilo (8 ml) que contenía éster de bencilo del ácido 2-metil-4-[(1-oxopropano-2-il)carbamoil]benzoico (846 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió piridina (1,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 12/1 a 5/2) para obtener de ese modo el compuesto del título (691 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,50-7,30 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,26 (d, J = 1,2 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 308 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 9

##### 45 Ácido 2-metil-4-(4-metiloxazol-2-il)benzoico

Se disolvió éster de bencilo del ácido 2-metil-4-(4-metiloxazol-2-il)benzoico (69,0 mg) en metanol (8 ml), a ello se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, al residuo obtenido se añadió ácido clorhídrico 1 M para acidificarse, y el cristal precipitado se obtuvo a continuación por filtración y se lavó con agua para obtener de ese modo el compuesto del título (429 mg) en forma de un cristal de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 7,97 (c, J = 1,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,18 (d, J = 1,2 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 218 (M+H)<sup>+</sup>, 216 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 50 Ejemplo de Referencia 10

##### Éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico

Se disolvió (2-aminofenil)metanol (13,4 g) en cloroformo (400 ml) y se enfrió a 0 °C. A ello se añadieron piridina (11 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (24,8 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 6 M para acidificarse, y a

continuación se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo *N*-[2-(hidroximetil)fenil]-4-metilbencenosulfonamida. La *N*-[2-(hidroximetil)fenil]-4-metilbencenosulfonamida descrita anteriormente (32,0 g) se disolvió en acetona (480 ml), a ello se añadió óxido de manganeso (IV) (75,0 g), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de la filtración, la solución de reacción se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo *N*-(2-formilfenil)-4-metilbencenosulfonamida.

La *N*-(2-formilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (24,0 g) descrita anteriormente se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (300 ml), a ello se añadieron bromobutirato de etilo (36,4 g) y carbonato potásico (36,1 g), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 36 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo éster de etilo del ácido 4-[*N*-(2-formilfenil)-4-metilfenilsulfonamida]butírico.

El éster de etilo del ácido 4-[*N*-(2-formilfenil)-4-metilfenilsulfonamida]butírico descrito anteriormente se disolvió en carbonato de dietilo (480 ml), a ello se añadió una solución al 20 % de etóxido sódico-etanol (43,1 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 6 M para acidificarse, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el residuo obtenido por concentración del filtrado con una presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/10 a 1/4) para obtener de ese modo el compuesto del título (18,2 g) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97-6,87 (m, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H).

### Ejemplo de Referencia 11

#### Éster de metilo del ácido 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico

Se disolvió éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (18,2 g) en ácido acético (180 ml), a ello se añadieron ácido sulfúrico (90 ml) y agua (9 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 36 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y se diluyó con cloruro de metileno y agua. A la solución mixta se añadió hidróxido sódico 5 M para neutralizar, y a continuación se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo ácido 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico.

El ácido 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico descrito anteriormente se disolvió en metanol (180 ml), a ello se añadió gota a gota ácido sulfúrico (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con agua, y a continuación se añadió hidróxido sódico 5 M para neutralizar, y después de eso extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el residuo obtenido por concentración del filtrado con una presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/10 a 1/4) para obtener de ese modo el compuesto del título (8,30 g) en forma de un sólido de color amarillo blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H).

### Ejemplo de Referencia 12

#### 1-tosil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-5(2*H*)-ona

Se disolvió 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-5(2*H*)-ona (10,0 g) en piridina (30 ml), a ello se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (13,6 g) en un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la solución de reacción (60 ml) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El cristal obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua, y a continuación se secó para obtener de ese modo el compuesto del título (18,9 g) en forma de un sólido de color amarillo claro blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (ddd, *J* = 7,8, 1,7, 0,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,45-2,39 (m, 5H), 2,00-1,91 (m, 2H). ESI/MS (*m/z*) 316 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de Referencia 13

#### Éster de metilo del ácido 5-oxo-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico

Se disolvió 1-tosil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-5(2*H*)-ona (47,3 g) en carbonato de dimetilo (300 ml), a ello se añadió metóxido sódico (48,6 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 40 minutos. A continuación, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en agua helada, después de eso se extrajo con acetato de etilo, la solución de reacción se lavó con agua y solución salina saturada y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Al residuo obtenido se añadió metanol y el cristal precipitado se recogió por filtración para obtener de ese modo el compuesto del título (43,8 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,9 (s, 1H), 7,81-7,10 (m, 8H), 4,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,75-3,69 (m, 3H), 2,57-2,17 (m, 5H).

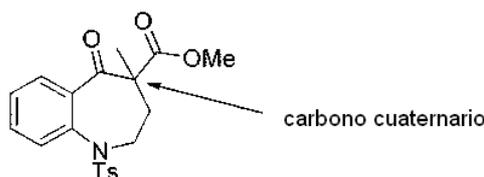
#### Ejemplo de Referencia 14

##### Éster de metilo del ácido 4-metil-5-oxo-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de metilo del ácido 5-oxo-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (100 mg) en acetona (2 ml), a ello se añadieron carbonato potásico (74,1 mg) y yoduro de metilo (33 µl), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, se extrajo con acetato de etilo, a continuación se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 4/1 a 2/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (99,2 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,31 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,47-2,31 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,31 (s, 3H). ESI/MS (*m/z*) 388 (M+H)<sup>+</sup>.

En la presente memoria, se expresa que "racemato" es un compuesto racémico en un átomo de carbono cuaternario cuando el átomo de carbono cuaternario es un carbono asimétrico, como se muestra, por ejemplo, en la fórmula que se describe a continuación;

[Fórmula 27]



Además, el siguiente compuesto obtenido mediante el uso del compuesto descrito anteriormente y un material de partida que tiene un racemato en el átomo de carbono cuaternario se expresa de la misma forma mediante (racemato) al final de su denominación.

#### Ejemplo 1

##### Éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de metilo del ácido 4-metil-5-oxo-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato: 74,0 mg) en cloruro de metileno (2 ml), a ello se añadieron ácido trifluoroacético (29 µl), trietilsilano (120 µl), ácido metanosulfónico (19 µl), y un complejo de trifluoruro de boro y dietil éter (36 µl) en un baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó directamente en 30 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, a continuación se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 9/1 a 1/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (34,2 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33-7,06 (m, 6H), 4,14-3,37 (m, 5H), 2,69 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,53-2,37 (m, 4H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,83-1,54 (m, 1H), 1,12 (s, 3H). ESI/MS (*m/z*) 374 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

##### Éster de metilo del ácido 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato: 434 mg) en metanol (12 ml), a ello se añadió magnesio (283 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener de ese modo el compuesto del título (255 mg) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,81 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,18-3,05 (m,

3H), 2,79 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 2,26 (dddd,  $J = 13,9, 7,0, 2,6, 1,1$  Hz, 1H), 1,70 (ddd,  $J = 13,9, 9,1, 3,2$  Hz, 1H), 1,24 (s, 3H). ESI/MS (m/z) 220 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

#### Ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

5 Se disolvió éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 4,82 g) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (35 ml) y metanol (35 ml), a ello se añadió hidróxido sódico 1 M (37 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 11 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, y al residuo obtenido se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. A la fase acuosa se añadió ácido clorhídrico 6 M para acidificarse y a continuación se extrajo con cloruro de metileno, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (3,92 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,27-7,12 (m, 6H), 3,98-3,49 (m, 2H), 2,71 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 2,49 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,16 (s a, 3H). ESI/MS (m/z) 360 (M+H)<sup>+</sup>, 358 (M-H)<sup>-</sup>.

### 15 Ejemplo de Referencia 15

#### N-[(R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (quiral A)

### Ejemplo de Referencia 16

#### N-[(R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (quiral B)

20 Se disolvió ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 1,00 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), a ello se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (563 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (800 mg) y (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (572 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó a continuación con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener de ese modo los compuestos del título [Ejemplo de Referencia 15 (quiral A): 526 mg y Ejemplo de Referencia 16 (quiral B): 629 mg] en forma de una sustancias aceitosas incoloras.

### Ejemplo de Referencia 15 (quiral A):

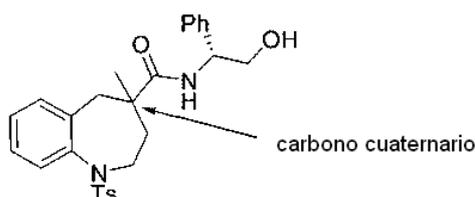
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,32-7,23 (m, 9H), 7,17 (td,  $J = 7,4, 1,4$  Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J = 7,4, 1,4$  Hz, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,16 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 1H), 3,81 (dd,  $J = 5,3, 5,3$  Hz, 2H), 3,63-3,49 (m, 1H), 2,64 (d,  $J = 14,3$  Hz, 1H), 2,52 (d,  $J = 14,3$  Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,12 (s a, 3H). ESI/MS (m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>, 477 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo de Referencia 16 (quiral B):

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,37-7,20 (m, 9H), 7,17 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,12 (dd,  $J = 7,0, 1,8$  Hz, 1H), 6,16 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 4H), 2,64 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,11 (s a, 3H). ESI/MS (m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>, 477 (M-H)<sup>-</sup>.

En la presente memoria, se expresa que "quiral A" es un isómero altamente polar ópticamente activo en un átomo de carbono cuaternario cuando el átomo de carbono cuaternario es un carbono asimétrico, como se muestra, por ejemplo, en la fórmula que se describe a continuación;

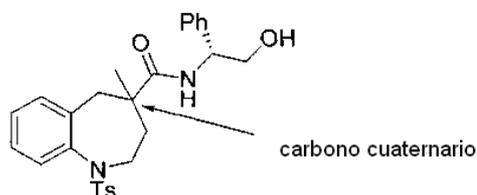
40 [Fórmula 28]



Además, el compuesto descrito anteriormente y el siguiente compuesto obtenido mediante el uso de un material de partida que tiene un isómero altamente polar ópticamente activo en el átomo de carbono cuaternario se expresa de la misma forma mediante (quiral A) al final de su denominación.

En la presente memoria, se expresa que "quiral B" es un isómero de baja polaridad ópticamente activo en un átomo de carbono cuaternario cuando el átomo de carbono cuaternario es un carbono asimétrico, como se muestra, por ejemplo, en la fórmula que se describe a continuación;

[Fórmula 29]



5

Además, el compuesto descrito anteriormente y el siguiente compuesto obtenido mediante el uso de un material de partida que tiene un isómero de baja polaridad ópticamente activo en el átomo de carbono cuaternario se expresa de la misma forma mediante (quiral **AB**) al final de su denominación.

#### Ejemplo 4

10 Éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (quiral A)

Se disolvió *N*-[(*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]-4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (quiral A: 526 mg) en metanol (11 ml), a ello se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 11 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, al residuo obtenido se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (434 mg) en forma de una sustancia aceitosa incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,64-3,48 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,69 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,12 (s a, 3H). ESI/MS (*m/z*) 374 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

#### Ejemplo 5

Éster de metilo del ácido 4-metil-2,3,4,5,-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (quiral A)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 mediante el uso de éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (quiral A) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (td, *J* = 1,4, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 3H), 2,79 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,26 (dddd, *J* = 13,9, 7,0, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 1,70 (ddd, *J* = 13,9, 9,1, 3,2 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H). ESI/MS (*m/z*) 220 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30

#### Ejemplo de Referencia 17

Éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (631 mg) en etanol (8 ml), a ello se añadió paladio al 10 % sobre carbono (63,0 mg), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 14,5 horas. Después de que se filtrara el paladio sobre carbono con Celite, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (634 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 3H), 4,20-3,96 (m, 2H), 3,65-3,38 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15-1,96 (m, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

35

#### Ejemplo 6

Éster de etilo del ácido 4-fluoro-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 1,00 g) en tetrahidrofurano (25 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. A ello se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio-tetrahidrofurano 2 M (1,7 ml) a -78 °C, y la solución de reacción se agitó a continuación durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (10 ml) que contenía *N*-fluorobencenosulfonimida (1,27 g) a la solución de reacción a la misma temperatura y la solución se agitó durante 10

45

minutos, y la temperatura se aumento a continuación a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la solución de reacción se agitó adicionalmente durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/6) para obtener de ese modo el compuesto del título (936 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66-7,61 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 5H), 7,16-7,11 (m, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 3,63-3,41 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,56-2,37 (m, 4H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 3H). ESI/MS (m/z) 392 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 7

##### 10 Éster de metilo del ácido 4-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 mediante el uso de éster de etilo del ácido 4-fluoro-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65-7,60 (m, 2H), 6,88 (td,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45-3,06 (m, 4H), 2,28-2,46 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H). ESI/MS (m/z) 224 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 8

##### Ácido 4-fluoro-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 mediante el uso de éster de etilo del ácido 4-fluoro-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,32-7,21 (m, 5H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,23 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 2H), 2,63-2,39 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 1H). ESI/MS (m/z) 364 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo de Referencia 18

##### 25 4-fluoro-N-[(R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (quiral A)

#### Ejemplo de Referencia 19

##### 4-fluoro-N-[(R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (quiral B)

Las reacciones se realizaron con los mismos procedimientos que en los Ejemplos de Referencia 15 y 16 mediante el uso de ácido 4-fluoro-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo los compuestos del título [Ejemplo de Referencia 18 (quiral A) y Ejemplo de Referencia 19 (quiral B)].

#### Ejemplo de Referencia 18 (quiral A):

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,46-7,17 (m, 10H), 7,07-7,02 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,35 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,69-2,47 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 1H). ESI/MS (m/z) 483 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo de Referencia 19 (quiral B):

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,44 (dd,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 9H), 7,12 (dd,  $J = 7,4, 1,5$  Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,32 (dt,  $J = 14,8, 4,0$  Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,39 (dd,  $J = 13,8, 13,8$  Hz, 1H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,58-2,41 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (dd,  $J = 6,6, 5,8$  Hz, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H). ESI/MS (m/z) 483 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 9

##### Éster de metilo del ácido 4-fluoro-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (quiral A)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 mediante el uso de 4-fluoro-N-[(R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (quiral A) en lugar de N-[(R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (quiral A) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,31-7,19 (m, 5H), 7,13 (dd,  $J = 5,1, 2,5$  Hz, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,09-2,80 (m, 2H), 2,57-2,39 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 1H). ESI/MS (m/z) 378 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 10

##### 50 Éster de metilo del ácido 4-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (quiral A)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 mediante el uso de éster de metilo del ácido 4-fluoro-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65-7,60 (m, 2H), 6,88 (td, *J* = 1,9, 1,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45-3,06 (m, 4H), 2,28-2,46 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H). ESI/MS (*m/z*) 224 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

##### Éster de etilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6 mediante el uso de yoduro de metilo en lugar de *N*-fluorobencenosulfonimida para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31-7,08 (m, 6H), 4,08-3,86 (m, 3H), 3,71-3,41 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,52-2,39 (m, 4H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 1H), 1,21-1,02 (m, 6H). ESI/MS (*m/z*) 388 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12

##### Éster de etilo del ácido 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 mediante el uso de éster de etilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-7,06 (m, 1H), 7,03 (td, *J* = 1,5, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 4,06 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,20-3,63 (m, 3H), 2,79 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI/MS (*m/z*) 234 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 20

##### Éster de metilo del ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico

Se disolvió éster de metilo del ácido 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (114 g) en tetrahidrofurano (1,2 l), a ello se añadieron 4-dimetilaminopiridina (6,85 g) y dicarbonato de di-*t*-butilo (490 g), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. A continuación, a la solución de reacción se añadieron cantidades adicionales de 4-dimetilaminopiridina (68,5 g) y dicarbonato de di-*t*-butilo (184 g), y se agitó a 80 °C durante 15 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida y se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el residuo obtenido por concentración del filtrado con una presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo /hexano = 1/6) para obtener de ese modo el compuesto del título (141 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H). ESI/MS (*m/z*) 304 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 21

##### Éster de metilo del ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 17 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico en lugar de éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,12 (m, 4H), 4,45-4,25 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00-2,10 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,53-1,36 (m, 9H). ESI/MS (*m/z*) 306 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13

##### Éster de metilo del ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico en lugar de éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico y usando yoduro de etilo en lugar de *N*-fluorobencenosulfonimida para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,08 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,69-1,37 (m, 12H), 0,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). ESI/MS (*m/z*) 334 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

##### Ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de

metilo del ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,10 (m, 4H), 4,29-2,83 (m, 4H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,68-1,37 (m, 12H), 0,91-0,87 (m, 3H). ESI/MS (m/z) 320 (M+H)<sup>+</sup>, 318 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 22

- 5 Éster de *t*-butilo del ácido 4-etil-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-1-carboxílico (quiral A)

#### Ejemplo de Referencia 23

Éster de *t*-butilo del ácido 4-etil-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-1-carboxílico (quiral B)

- 10 Las reacciones se realizaron con los mismos procedimientos que en los Ejemplos de Referencia 15 y 16 mediante el uso de ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de ácido 4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo los compuestos del título [Ejemplo de Referencia 22 (quiral A) y Ejemplo de Referencia 23 (quiral B)].

#### Ejemplo de Referencia 22 (quiral A):

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-6,93 (m, 9H), 6,31 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,30-3,83 (m, 3H), 2,96-2,27 (m, 4H), 1,68-1,37 (m, 13H), 0,95-0,91 (m, 3H). ESI/MS (m/z) 439 (M+H)<sup>+</sup>, 437 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 23 (quiral B):

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,14 (m, 9H), 6,25 (s a, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 439 (M+H)<sup>+</sup>, 437 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 15

Éster de metilo del ácido 4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A)

- 25 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 mediante el uso de éster de *t*-butilo del ácido 4-etil-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl]carbamoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-1-carboxílico (quiral A) en lugar de *N*-[(*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl]-4-metil-1-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxamida (quiral A) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (s a, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,22-2,83 (m, 4H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,76-1,51 (m, 3H), 0,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 234 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 24

- 30 Éster de (*S*)-3-ciano-2-metilpropilo del ácido metanosulfónico

- 35 Se disolvió (*R*)-3-bromo-2-metil-1-propanol (30,1 g) en dimetilsulfóxido (130 ml), a ello se añadió cianuro sódico (10,1 g), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con cloruro de metileno 4 veces. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo (*S*)-4-hidroxi-3-metilbutanonitrilo.

- 40 El (*S*)-4-hidroxi-3-metilbutanonitrilo descrito anteriormente se disolvió en cloruro de metileno (400 ml), a ello se añadieron trietilamina (44 ml) y cloruro de metanosulfonilo (18,4 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a continuación a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M para acidificarse, y a continuación se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (29,9 g) en forma de una sustancia aceitosa incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,25 (dd, *J* = 10,3, 4,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 10,3, 7,5 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,57-2,41 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

#### Ejemplo de Referencia 25

- 45 (*S*)-*N*-(3-ciano-2-metilpropil)-*N*-(2-formilfenil)-4-metilbencenosulfonamida

- 50 Se disolvieron *N*-(2-formilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (33,0 g) y éster de (*S*)-3-ciano-2-metilpropilo del ácido metanosulfónico (23,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (480 ml), a ello se añadieron bromuro de litio (15,6 g) y carbonato potásico (24,9 g), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión

reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1 a 1/2) para obtener de ese modo el compuesto del título (23,5 g) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,45-10,38 (m, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,82-6,71 (m, 1H), 3,85-3,64 (m, 1H), 3,50-3,21 (m, 1H), 2,62-2,39 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (dd, *J* = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 2,13-1,95 (m, 1H), 1,20-1,04 (m, 3H). ESI/MS (*m/z*) 357 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 26

##### (S)-3-metil-1-tosil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carbonitrilo

Se disolvió (S)-*N*-(3-ciano-2-metilpropil)-*N*-(2-formilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (17,7 g) en carbonato de dietilo (830 ml), a ello se añadió una solución de etóxido sódico-etanol al 20 % (24 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el residuo obtenido por concentración del filtrado con una presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/9 a 1/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (9,00 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 3H), 6,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 13,5, 4,2 Hz, 1H), 3,23-3,01 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ESI/MS (*m/z*) 339 (M+H)<sup>+</sup>, 337 (M-H).

#### Ejemplo de Referencia 27

##### Éster de metilo del ácido (S)-3-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 11 mediante el uso de (S)-3-metil-1-tosil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carbonitrilo en lugar de éster de etilo del ácido 1-tosil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,73 (ddd, *J* = 7,8, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 4,57 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42-3,25 (m, 2H), 3,04 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ESI/MS (*m/z*) 218 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

##### Éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de metilo del ácido (S)-3-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (305 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), a ello se añadieron dicarbonato de di-*t*-butilo (1,1 ml) y 4-dimetilaminopiridina (305 mg), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el residuo obtenido por concentración del filtrado con una presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/4 a 1/2) para obtener de ese modo éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico.

El éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico descrito anteriormente se disolvió en etanol (4 ml) y a ello se añadió paladio al 10 % sobre carbono (30,0 mg). Después de reemplazar el interior del recipiente de reacción con hidrógeno, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas. El recipiente de reacción se reemplazó con argón, y la solución de reacción se filtró a continuación con Celite y se lavó con acetato de etilo. Se añadió agua al filtrado y se separó, y la fase orgánica se lavó a continuación con solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (251 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,01 (m, 4H), 4,54-3,91 (m, 1H), 3,82-3,40 (m, 3H), 3,27-2,07 (m, 5H), 1,60-1,30 (m, 9H), 1,13-0,79 (m, 3H).

#### Ejemplo 17

##### Éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (251 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y se enfrió a -78 °C. A ello se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en tetrahidrofurano) (870 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió yoduro de metilo (98 µl) y se agitó a -40 °C durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el residuo obtenido por concentración del filtrado con una presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/10 a 1/4) para obtener de ese modo el compuesto del título (219 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,04 (m, 4H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,71-2,35 (m, 3H), 1,60-1,31 (m, 9H), 0,85-0,69 (m, 3H).

**Ejemplo 18**Éster de metilo del ácido (3S)-3,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 219 mg) en cloruro de metileno (4,4 ml), a ello se añadió ácido trifluoroacético (730 µl), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con cloruro de metileno y agua. A la solución mixta se añadió hidróxido sódico 5 M para neutralizarse, y a continuación se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (144 mg). ESI/MS (m/z) 234 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19**Éster de metilo del ácido (3S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico

Se disolvió éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 913 mg) en cloruro de metileno (9 ml), a ello se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con cloruro de metileno y agua. A la solución mixta se añadió hidróxido sódico 5 M para neutralizarse, y a continuación se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (560 mg). ESI/MS (m/z) 220 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20**Éster de metilo del ácido (3R)-4-fluoro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se disolvió éster de metilo del ácido (3S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 571 mg) en tetrahidrofurano (7 ml) y se enfrió a -78 °C. A ello se añadió gota a gota una solución 2 M de diisopropilamida de litio-tetrahidrofurano (1,8 ml) a -78 °C y a continuación se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (2 ml) que contenía *N*-fluorobencenosulfonimida (1,13 g) a la solución de reacción a la misma temperatura, la solución de reacción se agitó durante 10 minutos, y la temperatura se aumentó a continuación a -40 °C, y la solución de reacción se agitó durante un período adicional de 10 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/4) para obtener de ese modo éster de metilo del ácido (3R)-1-(*t*-butoxicarbonil)-4-fluoro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 463 mg).

El éster de metilo del ácido (3R)-1-(*t*-butoxicarbonil)-4-fluoro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 456 mg) descrito anteriormente se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), a ello se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y se diluyó con cloruro de metileno y agua. A la solución mixta se añadió hidróxido sódico 5 M para neutralizarse y a continuación se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (259 mg). ESI/MS (m/z) 238 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21**Éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se suspendió ácido 2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoico (507 mg) en cloruro de metileno (5 ml), y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos y a continuación se concentró con una presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (8 ml), a ello se añadió una solución en cloruro de metileno (2 ml) que contenía éster de metilo del ácido 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato: 466 mg) y piridina (430 µl), y la mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con cloruro de metileno, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (848 mg) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84-7,42 (m, 2H), 7,16-5,56 (m, 6H), 6,27-6,19 (m, 1H), 4,85-4,61 (m, 1H), 3,79-3,44 (m, 4H), 3,13-2,80 (m, 3H), 2,53-2,29 (m, 6H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,43 (s a, 2H), 1,06 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 418 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22**

Ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

5 Se disolvió éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2(3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato: 848 mg) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), a ello se añadió hidróxido sódico 5 M (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. La solución de reacción se concentró con una presión reducida, y al residuo obtenido se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. A la fase acuosa se añadió ácido clorhídrico 6 M para acidificarse, y a continuación se extrajo con cloruro de metileno, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida para obtener de ese modo el compuesto del título (819 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84-7,45 (m, 2H), 7,21-6,55 (m, 6H), 6,27-6,20 (m, 1H), 4,87-4,61 (m, 1H), 3,75-2,82 (m, 4H), 2,53-2,28 (m, 6H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,50 (s a, 2H), 1,10 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 404 (M+H)<sup>+</sup>, 402 (M-H)<sup>-</sup>.

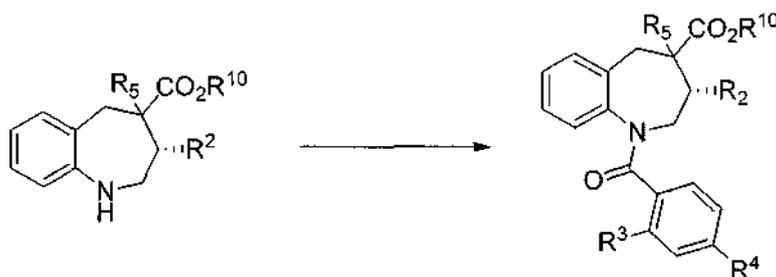
**Ejemplo 23**

15 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*,4-dimetil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxamida (racemato)

20 Se disolvió ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato: 20,0 mg) en cloruro de metileno (1,5 ml), a ello se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (13,4 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19,0 mg), y clorhidrato de *N*-metilglicinamida (12,4 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas. Después de que se añadiera agua a la solución de reacción y se extrajera con cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en secuencia, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró con una presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para obtener de ese modo el compuesto del título (2,00 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84-7,44 (m, 2H), 7,19-6,76 (m, 4H), 7,11 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,27-6,19 (m, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,18-3,94 (m, 2H), 3,61-3,15 (m, 5H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,52-2,33 (m, 6H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,56 (s a, 2H), 1,26 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 474 (M+H)<sup>+</sup>, 472 (M-H)<sup>-</sup>.

30 Se sintetizaron compuestos de acuerdo con la fórmula de reacción que se describe a continuación por referencia al procedimiento del Ejemplo 21. Los compuestos sintetizados y los datos se muestran en las Tablas 1 y 2.

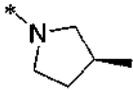
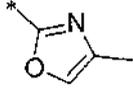
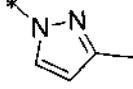
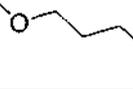
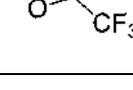
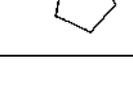
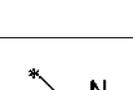
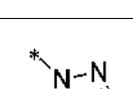
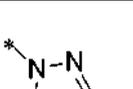
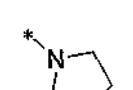
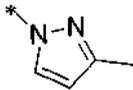
[Fórmula 30]



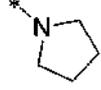
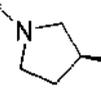
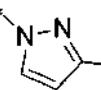
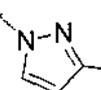
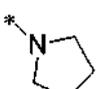
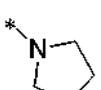
[Tabla 1]

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	ESI/MS (m/z)
24 (quiral A)	Ejemplo 5	H	Me		Me	Me	418 (M+H) <sup>+</sup>
25 (quiral A)	Ejemplo 5	H	Me		Me	Me	407 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	ESI/MS (m/z)
26 (racemato)	Ejemplo 12	H	Me		Me	Et	435 (M+H) <sup>+</sup>
27 (racemato)	Ejemplo 12	H	Me		Me	Et	433 (M+H) <sup>+</sup>
28 (quiral A)	Ejemplo 5	H	Cl		Me	Me	438 (M+H) <sup>+</sup>
29 (racemato)	Ejemplo 12	H	Cl		Me	Et	448 (M+H) <sup>+</sup>
30 (quiral A)	Ejemplo 5	H	Cl		Me	Me	456 (M+H) <sup>+</sup>
31 (racemato)	Ejemplo 2	H	Cl		Me	Me	427 (M+H) <sup>+</sup>
32 (racemato)	Ejemplo 2	H	Cl		Me	Me	416 (M+H) <sup>+</sup>
33 (racemato)	Ejemplo 2	H	Cl		Me	Me	425 (M+H) <sup>+</sup>
34 (racemato)	Ejemplo 2	H	Cl		Me	Me	424 (M+H) <sup>+</sup>
35 (quiral A)	Ejemplo 5	H	CF <sub>3</sub>		Me	Me	472 (M+H) <sup>+</sup>
36 (quiral A)	Ejemplo 5	H	CF <sub>3</sub>		Me	Me	461 (M+H) <sup>+</sup>
37 (quiral A)	Ejemplo 10	H	Me		F	Me	422 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	ESI/MS (m/z)
38 (quiral A)	Ejemplo 10	H	Me		F	Me	411 (M+H) <sup>+</sup>
39 (racemato)	Ejemplo 7	H	Me		F	Me	425 (M+H) <sup>+</sup>
40 (quiral A)	Ejemplo 15	H	Me		Et	Me	432 (M+H) <sup>+</sup>
41 (racemato)	Ejemplo 18	Me	Me		Me	Me	432 (M+H) <sup>+</sup>
42 (racemato)	Ejemplo 19	Me	Cl		H	Me	427 (M+H) <sup>+</sup>
43 (racemato)	Ejemplo 20	Me	Cl		F	Me	445 (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 44**

5 Ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A)

10 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84-7,45 (m, 2H), 7,21-6,55 (m, 6H), 6,27-6,20 (m, 1H), 4,87-4,61 (m, 1H), 3,75-2,82 (m, 4H), 2,53-2,28 (m, 6H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,50 (s a, 2H), 1,10 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 404 (M+H)<sup>+</sup>, 402 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 45**

Ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A)

15 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. ESI/MS (m/z) 393 (M+H)<sup>+</sup>, 391 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 46**

20 Ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(4-metiloxazol-2-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

25 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de etilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(4-metiloxazol-2-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,22-6,80 (m, 4H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,86-4,61 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,29-2,83 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,50 (s a,

2H), 1,10 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 405 (M+H)<sup>+</sup>, 403 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 47

Ácido 1-[2-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (quiral A)

5 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-[2-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (quiral A) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84-7,70 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,52-6,83 (m, 6H), 6,30-6,21 (m, 1H), 4,80-4,59 (m, 1H), 3,51-2,77 (m, 3H), 2,47-1,95 (m, 5H), 1,62-1,07 (m, 3H). ESI/MS (m/z) 424 (M+H)<sup>+</sup>, 422 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 48

Ácido 1-[2-cloro-4-(3-fluoropropoxi)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

15 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de 1-[2-cloro-4-(3-fluoropropoxi)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico éster de etilo del ácido (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-6,78 (m, 6H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,83-4,51 (m, 3H), 4,16-3,97 (m, 2H), 3,76-3,48 (m, 1H), 3,28-2,77 (m, 2H), 2,44-2,21 (m, 1H), 2,13 (quin, J = 5,9 Hz, 1H), 2,07 (quin, J = 5,9 Hz, 1H), 2,02 -1,95 (m, 1H), 1,47 (s a, 2H), 1,08 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 420 (M+H)<sup>+</sup>, 419 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 20 Ejemplo 49

Ácido 1-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

25 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07-6,92 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 4H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,95 (ddd, J = 6,6, 3,3, 3,3 Hz, 4H), 1,46 (s a, 2H), 1,09 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 413 (M+H)<sup>+</sup>, 411 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 30 Ejemplo 50

Ácido 1-(2-cloro-4-propoxibenzoil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

35 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-(2-cloro-4-propoxibenzoil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13-6,81 (m, 4H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,82-4,58 (m, 1H), 3,80 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,45-2,24 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,73 (sext, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (s a, 2H), 1,08 (s a, 1H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 402 (M+H)<sup>+</sup>, 400 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 51

40 Ácido 1-[2-cloro-4-(oxazol-2-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

45 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-[2-cloro-4-(oxazol-2-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s a, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,22-7,00 (m, 3H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,83-4,62 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,31-3,08 (m, 2H), 2,49-2,29 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,49 (s a, 2H), 1,09 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 411 (M+H)<sup>+</sup>, 409 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 52

Ácido 1-[2-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato)

50 Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 1-[2-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)benzoil]-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (racemato) en

lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,21-6,86 (m, 5H), 6,44 (dd, *J* = 2,5, 1,7 Hz, 1H), 4,84-4,61 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,32-3,07 (m, 2H), 2,48-2,24 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,49 (s a, 2H), 1,09 (s a, 1H). ESI/MS (m/z) 410 (M+H)<sup>+</sup>, 408 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 53

Ácido 4-metil-1-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(trifluorometil)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07-7,90 (m, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,37-6,87 (m, 4H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 3,47-2,82 (m, 3H), 2,39-1,97 (m, 5H), 1,64-1,09 (m, 3H). ESI/MS (m/z) 458 (M+H)<sup>+</sup>, 456 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 54

Ácido 4-fluoro-1-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido 4-fluoro-1-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (quiral A) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,16 (m, 1H), 7,14-6,94 (m, 2H), 6,76-6,47 (m, 2H), 6,37-6,23 (m, 1H), 6,09-5,94 (m, 1H), 5,03-4,82 (m, 1H), 3,78-2,86 (m, 7H), 2,71-2,38 (m, 4H), 2,29-2,13 (m, 1H), 2,09-1,84 (m, 4H). ESI/MS (m/z) 397 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 55

Ácido (3*S*)-3,4-dimetil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido (3*S*)-3,4-dimetil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. ESI/MS (m/z) 418 (M+H)<sup>+</sup>, 416 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 56

Ácido (3*S*)-1-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido (3*S*)-1-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 2H), 6,90-6,72 (m, 2H), 6,38-6,36 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 4,96 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 4H), 1,17-1,04 (m, 3H). ESI/MS (m/z) 413 (M+H)<sup>+</sup>, 411 (M-H)<sup>-</sup>.

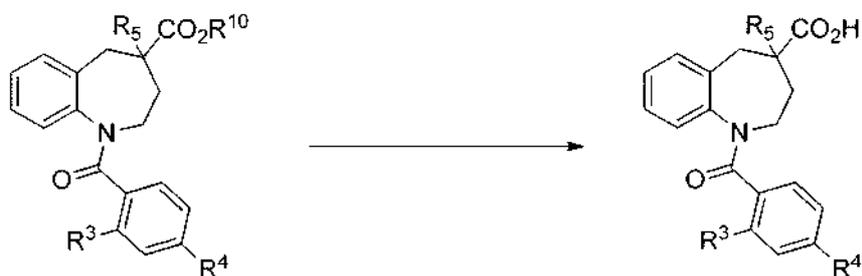
### Ejemplo 57

Ácido (3*R*)-1-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-4-fluoro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato)

Se realizó una reacción con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22 mediante el uso de éster de metilo del ácido (3*R*)-1-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoil]-4-fluoro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) en lugar de éster de metilo del ácido 4-metil-1-[2-metil-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-4-carboxílico (racemato) para obtener de ese modo el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 44,3, 14,7 Hz, 1H), 3,20-3,14 (m, 5H), 2,89-2,74 (m, 2H), 1,95 (ddd, *J* = 6,7, 3,6, 3,6 Hz, 4H), 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). ESI/MS (m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>, 429 (M-H)<sup>-</sup>.

Se sintetizaron compuestos de acuerdo con la fórmula de reacción que se describe a continuación por referencia al procedimiento del Ejemplo 22. Los compuestos sintetizados y los datos se muestran en la Tabla 3.

[Fórmula 31]

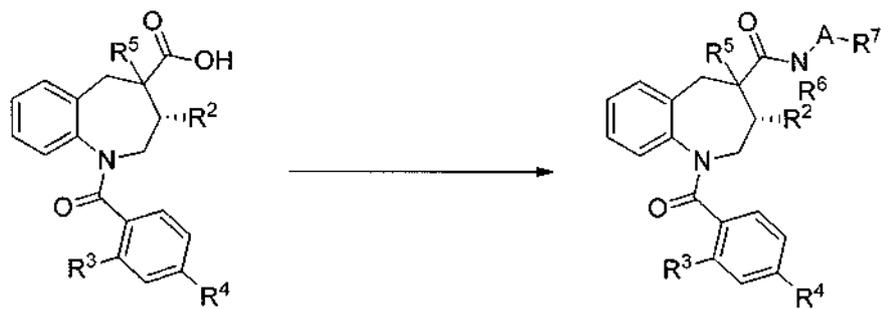


[Tabla 3]

Ejemplo	Material de partida	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	ESI/MS (m/z)
58 (racemato)	Ejemplo 26	Me		Me	Et	407 (M+H) <sup>+</sup> 405 (M-H) <sup>-</sup>
59 (quiral A)	Ejemplo 30	Cl		Me	Me	442 (M+H) <sup>+</sup> 440 (M-H) <sup>-</sup>
60 (quiral A)	Ejemplo 36	CF <sub>3</sub>		Me	Me	447 (M+H) <sup>+</sup> 445 (M-H) <sup>-</sup>
61 (quiral A)	Ejemplo 37	Me		F	Me	408 (M+H) <sup>+</sup> 410 (M-H) <sup>-</sup>
62 (racemato)	Ejemplo 39	Me		F	Me	411 (M+H) <sup>+</sup> 409 (M-H) <sup>-</sup>
63 (quiral A)	Ejemplo 40	Me		Et	Me	418 (M+H) <sup>+</sup> 416 (M-H) <sup>-</sup>

- 5 Se sintetizaron compuestos de acuerdo con la fórmula de reacción que se describe a continuación por referencia al procedimiento del Ejemplo 23. Los compuestos sintetizados se muestran en las Tablas 4 a 6 y los datos se muestran en las Tablas 7 a 9.

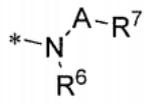
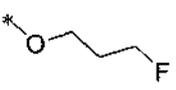
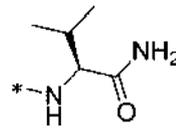
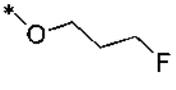
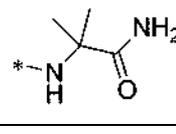
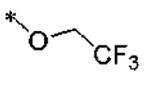
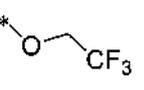
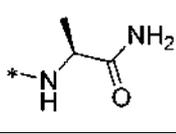
[Fórmula 32]



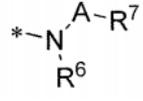
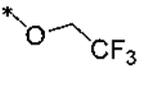
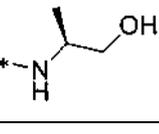
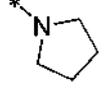
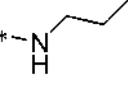
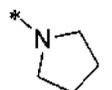
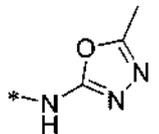
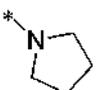
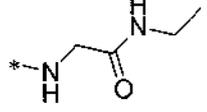
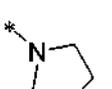
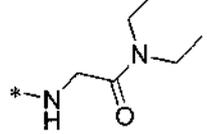
[Tabla 4]

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	*-N(R <sup>6</sup> )-A-R <sup>7</sup>
64 (racemato)	Ejemplo 22	H	Me		Me	
65 (quiral A)	Ejemplo 44	H	Me		Me	
66 (quiral A)	Ejemplo 44	H	Me		Me	*-NH <sub>2</sub>
67 (quiral A)	Ejemplo 44	H	Me		Me	
68 (quiral A)	Ejemplo 45	H	Me		Me	
69 (racemato)	Ejemplo 58	H	Me		Me	
70 (racemato)	Ejemplo 58	H	Me		Me	
71 (racemato)	Ejemplo 46	H	Me		Me	
72 (quiral A)	Ejemplo 47	H	Cl		Me	

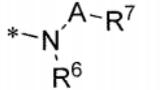
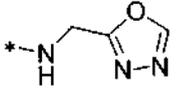
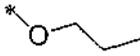
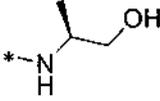
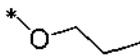
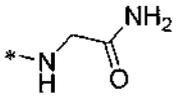
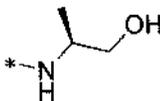
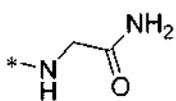
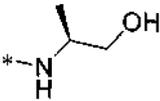
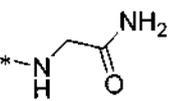
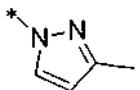
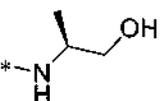
(continuación)

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
73 (racemato)	Ejemplo 48	H	Cl		Me	
74 (racemato)	Ejemplo 48	H	Cl		Me	
75 (quiral A)	Ejemplo 59	H	Cl		Me	
76 (quiral A)	Ejemplo 59	H	Cl		Me	

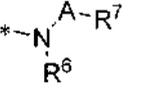
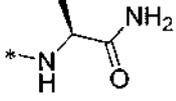
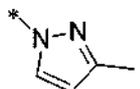
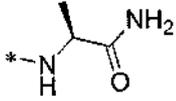
[Tabla 5]

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
77 (quiral A)	Ejemplo 59	H	Cl		Me	
78 (racemato)	Ejemplo 49	H	Cl		Me	
79 (racemato)	Ejemplo 49	H	Cl		Me	
80 (racemato)	Ejemplo 49	H	Cl		Me	
81 (racemato)	Ejemplo 49	H	Cl		Me	

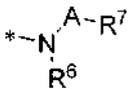
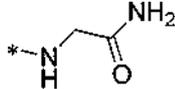
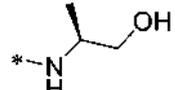
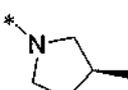
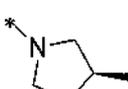
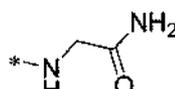
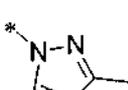
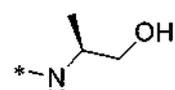
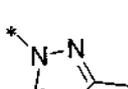
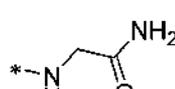
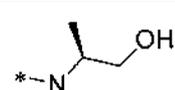
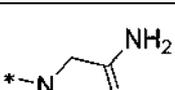
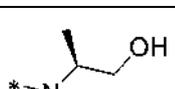
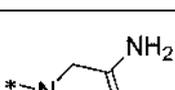
(continuación)

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
82 (racemato)	Ejemplo 49	H	Cl		Me	
83 (racemato)	Ejemplo 50	H	Cl		Me	
84 (racemato)	Ejemplo 50	H	Cl		Me	
85 (racemato)	Ejemplo 51	H	Cl		Me	
86 (racemato)	Ejemplo 51	H	Cl		Me	
87 (racemato)	Ejemplo 52	H	Cl		Me	
88 (racemato)	Ejemplo 52	H	Cl		Me	
89 (quiral A)	Ejemplo 53	H	CF <sub>3</sub>		Me	

[Tabla 6]

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
90 (quiral A)	Ejemplo 60	H	CF <sub>3</sub>		Me	
91 (quiral A)	Ejemplo 61	H	Me		F	

(continuación)

Ejemplo	Material de partida	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
92 (quiral A)	Ejemplo 54	H	Me		F	
93 (quiral A)	Ejemplo 54	H	Me		F	
94 (racemato)	Ejemplo 62	H	Me		F	
95 (racemato)	Ejemplo 62	H	Me		F	
96 (quiral A)	Ejemplo 63	H	Me		Et	
97 (racemato)	Ejemplo 55	Me	Me		Me	
98 (racemato)	Ejemplo 56	Me	Cl		H	
99 (racemato)	Ejemplo 56	Me	Cl		H	
100 (racemato)	Ejemplo 57	Me	Cl		F	
101 (racemato)	Ejemplo 57	Me	Cl		F	

[Tabla 7]

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	ESI/MS (m/z)
64 (racemato)	7,84-7,45 (m, 2H), 7,17-6,75 (m, 4H), 6,61-6,39 (m, 2H), 6,27-6,19 (m, 1H), 5,78 (s a, 1H), 5,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,39-3,99 (m, 2H), 3,53-3,03 (m, 4H), 2,93-2,64 (m, 2H), 2,54-2,33 (m, 6H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 5,7 Hz, 2H).	486 (M+H) <sup>+</sup> 484 (M-H) <sup>-</sup>

ES 2 633 981 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	ESI/MS (m/z)
65 (quiral A)	7,84-7,45 (m, 2H), 7,16-6,74 (m, 5H), 6,62-6,57 (m, 1H), 6,27 (s a, 1H), 6,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,82-4,45 (m, 3H), 3,55-2,81 (m, 3H), 2,63-2,39 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,46 (s a, 1H), 1,10 (s a, 2H).	499 (M+H) <sup>+</sup> 497 (M-H) <sup>-</sup>
66 (quiral A)	7,84-7,70 (m, 1H), 7,63-7,45 (m, 1H), 7,20-7,01 (m, 3H), 6,91-6,76 (m, 2H), 6,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,27-6,19 (m, 1H), 5,84-5,48 (m, 2H), 4,79-4,73 (m, 1H), 3,57-3,40 (m, 1H), 3,26-2,80 (m, 2H), 2,54-2,33 (m, 6H), 2,27-1,94 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,45 (s a, 1H), 1,07 (s a, 2H).	403 (M+H) <sup>+</sup>
67 (quiral A)	7,84-7,45 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,03 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92-6,75 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,27-6,19 (m, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,64-5,63 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,18-3,58 (m, 3H), 3,49-3,14 (m, 3H), 2,99 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,54-2,33 (m, 6H), 2,06-1,63 (m, 2H), 1,43 (s a, 1H), 1,25-1,05 (m, 3H).	461 (M+H) <sup>+</sup> 459 (M-H) <sup>-</sup>
68 (quiral A)	7,18-7,13 (m, 1H), 7,05-6,91 (m, 2H), 6,64-6,51 (m, 2H), 6,25-5,97 (m, 3H), 5,71 (s a, 1H), 5,41-5,13 (m, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,55-4,35 (m, 1H), 3,49-3,01 (m, 6H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,40-2,23 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 4H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,43 (s a, 3H), 1,30 (s a, 1H), 1,07 (s a, 2H).	463 (M+H) <sup>+</sup> 461 (M-H) <sup>-</sup>
69 (racemato)	7,82-6,41 (m, 5H), 6,28-6,07 (m, 1H), 6,02-5,40 (m, 2H), 4,86-4,50 (m, 1H), 4,32-2,99 (m, 10H), 2,86-2,65 (m, 1H), 2,51-1,69 (m, 7H), 1,65-0,79 (m, 7H).	463 (M+H) <sup>+</sup> 461 (M-H) <sup>-</sup>
70 (racemato)	7,20-6,92 (m, 3H), 6,61-6,51 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,96-5,92 (m, 1H), 5,71-5,68 (m, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,15-3,92 (m, 1H), 3,74-3,02 (m, 7H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36-2,05 (m, 2H), 1,62-1,22 (m, 4H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	464 (M+H) <sup>+</sup> 462 (M-H) <sup>-</sup>
71 (racemato)	7,78 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,21-6,60 (m, 5H), 6,38-5,29 (m, 3H), 4,84-4,32 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,24-2,73 (m, 2H), 2,54-2,20 (m, 7H), 1,95 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,47-1,16 (m, 5H), 1,06 (s a, 1H).	475 (M+H) <sup>+</sup> 473 (M-H) <sup>-</sup>
72 (quiral A)	7,84-7,59 (m, 2H), 7,46-6,85 (m, 6H), 6,30-6,22 (m, 1H), 6,03-5,70 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,15-2,73 (m, 7H), 2,48-1,88 (m, 5H), 1,64-1,03 (m, 6H).	481 (M+H) <sup>+</sup> 479 (M-H) <sup>-</sup>
73 (racemato)	7,13-7,10 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97-6,84 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,37-6,14 (m, 1H), 5,74-5,28 (m, 2H), 4,82-4,68 (m, 1H), 4,57 (dt, J = 47,0, 5,8 Hz, 2H), 4,35-4,19 (m, 1H), 3,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,23-2,71 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1 H), 2,09 (dquin, J = 25,9, 5,8 Hz, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,41-0,67 (m, 9H).	518 (M+H) <sup>+</sup> 516 (M-H) <sup>-</sup>
74 (racemato)	7,17-6,78 (m, 5H), 6,55-6,15 (m, 2H), 5,88 (s a, 1H), 5,52-5,26 (m, 2H), 4,81-4,68 (m, 1H), 4,58 (dt, J = 47,0, 5,7 Hz, 2H), 4,38-4,11 (m, 1H), 3,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,53-3,14 (m, 1H), 3,01-2,73 (m, 1H), 2,47-2,26 (m, 1H), 2,10 (dquin, J = 26,2, 5,7 Hz, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,43 (s a, 1H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,06-0,83 (m, 6H).	504 (M+H) <sup>+</sup> 502 (M-H) <sup>-</sup>
75 (quiral A)	7,58-6,79 (m, 6H), 6,68-6,53 (m, 1H), 5,90-5,14 (m, 2H), 4,84-4,65 (m, 1H), 4,46-4,19 (m, 2H), 3,67-2,72 (m, 3H), 2,51-0,80 (m, 5H).	441 (M+H) <sup>+</sup> 439 (M-H) <sup>-</sup>
76 (quiral A)	7,58-6,72 (m, 6H), 6,65-5,99 (m, 2H), 5,74-5,06 (m, 2H), 4,83-4,17 (m, 4H), 3,63-2,64 (m, 3H), 2,51-1,87 (m, 2H), 1,70-0,78 (m, 6H).	512 (M+H) <sup>+</sup> 510 (M-H) <sup>-</sup>

[Tabla 8]

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	ESI/MS (m/z)
77 (quiral A)	7,57-6,77 (m, 6H), 6,65-6,52 (m, 1H), 6,05-5,59 (m, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,45-3,87 (m, 3H), 3,81-1,85 (m, 8H), 1,70-0,81 (m, 6H).	499 (M+H) <sup>+</sup> 497 (M-H) <sup>-</sup>
78 (racemato)	7,18-7,11 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (s a, 1H), 6,12-6,09 (m, 1H), 5,75-5,47 (m, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,30-2,78 (m, 8H), 2,41-2,19 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 5H), 1,63-1,32 (m, 2H), 1,39 (s a, 2H), 1,02 (s a, 1 H), 0,98-0,72 (m, 3H).	454 (M+H) <sup>+</sup>

ES 2 633 981 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	ESI/MS (m/z)
79 (racemato)	9,99 (s a, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 2H), 6,37-6,35 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 4,82-4,66 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 5H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 5H), 1,44 (s a, 1H), 1,18 (s a, 2H).	494 (M+H) <sup>+</sup> 492 (M-H) <sup>-</sup>
80 (racemato)	7,23-7,10 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 2H), 6,59-6,48 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 4,81-4,65 (m, 1H), 3,96-3,75 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,37-3,00 (m, 7H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,44-2,24 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 5H), 1,42 (s a, 1H), 1,28-1,05 (m, 5H).	497 (M+H) <sup>+</sup> 495 (M-H) <sup>-</sup>
81 (racemato)	7,26-7,10 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,93-6,73 (m, 3H), 6,36 (s a, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 1H), 4,10-3,83 (m, 2H), 3,55-2,75 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 5H), 1,42 (s a, 1H), 1,25-1,12 (m, 6H), 1,08 (s a, 2H).	525 (M+H) <sup>+</sup>
82 (racemato)	8,42-8,26 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,36-6,31 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 4,79-4,51 (m, 3H), 3,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,31-3,00 (m, 5H), 2,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,46-2,25 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 5H), 1,44, (s a, 1H), 1,08 (s a, 2H).	494 (M+H) <sup>+</sup> 492 (M-H) <sup>-</sup>
83 (racemato)	7,19-7,11 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,99-6,82 (m, 3H), 6,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 5,92-5,63 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,17-3,93 (m, 1H), 3,80 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,61-3,32 (m, 3H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,56-2,22 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,41 (s a, 2H), 1,25-1,11 (m, 3H), 1,03 (s a, 1 H), 0,98 (t, J = 6,6 Hz, 3H).	459 (M+H) <sup>+</sup>
84 (racemato)	7,23-7,19 (m, 1H), 7,13-6,76 (m, 5H), 6,67-6,35 (m, 2H), 5,95-5,28 (m, 2H), 4,79-4,66 (m, 1H), 4,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,82-3,78 (m, 3H), 3,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,21-3,01 (m, 2H), 2,47-2,26 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,43 (s a, 2H), 1,07 (s a, 1H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	458 (M+H) <sup>+</sup> 456 (M-H) <sup>-</sup>
85 (racemato)	7,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,20-7,03 (m, 3 H), 6,97-6,90 (m, 2H), 5,94-5,62 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,18-3,74 (m, 2H), 3,63-3,15 (m, 3H), 2,99-2,79 (m, 1H), 2,52-2,18 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,42 (s a, 1H), 1,28-0,96 (m, 3H), 1,04 (s a, 2H).	468 (M+H) <sup>+</sup> 466 (M-H) <sup>-</sup>
86 (racemato)	7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,13-6,88 (m, 5H), 6,62-6,33 (m, 1H), 5,91-5,53 (m, 2H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,29-2,74 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,43 (s a, 1H), 1,07 (s a, 2H).	467 (M+H) <sup>+</sup> 465 (M-H) <sup>-</sup>
87 (racemato)	7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,20-7,03 (m, 3H), 6,98-6,87 (m, 2H), 6,44 (s a, 1H), 6,00-5,68 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,19-3,73 (m, 2H), 3,61-3,31 (m, 2H), 3,23-2,78 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,42 (s a, 1H), 1,25-0,96 (m, 3H), 1,04 (s a, 2H).	467 (M+H) <sup>+</sup> 465 (M-H) <sup>-</sup>
88 (racemato)	7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,22-6,85 (m, 5H), 6,54-6,20 (m, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 5,79-5,43 (m, 2H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,29-2,75 (m, 2H), 2,49-2,29 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,44 (s a, 1H), 1,07 (s a, 2H).	466 (M+H) <sup>+</sup> 464 (M-H) <sup>-</sup>
89 (quiral A)	8,11-7,86 (m, 1H), 7,60-6,75 (m, 6H), 6,32-6,19 (m, 1H), 5,94-5,75 (m, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,18-2,80 (m, 7H), 2,54-1,66 (m, 5H), 1,42-1,04 (m, 6H).	515 (M+H) <sup>+</sup> 513 (M-H) <sup>-</sup>

[Tabla 9]

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	ESI/MS (m/z)
90 (quiral A)	7,22-7,12 (m, 1H), 7,06-6,91 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,66-6,60 (m, 1H), 6,44-6,04 (m, 3H), 5,39-5,12 (m, 1H), 4,78-4,32 (m, 2H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,23-2,77 (m, 6H), 2,42-2,21 (m, 1H), 2,09-1,87 (m, 5H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (s a, 2H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,06 (s a, 1H).	517 (M+H) <sup>+</sup> 515 (M-H) <sup>-</sup>

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	ESI/MS (m/z)
91 (quiral A)	7,71 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,20-6,90 (m, 5H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,30-6,17 (m, 1H), 6,07-5,86 (m, 1H), 5,49-5,33 (m, 1H), 4,95 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 3,83-3,61 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,87-2,63 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,72-1,37 (m, 3H).	478 (M+H) <sup>+</sup>
92 (quiral A)	7,30-6,92 (m, 4H), 6,81-6,44 (m, 2H), 6,37-5,89 (m, 3H), 5,72-5,53 (m, 1H), 5,12-4,84 (m, 1H), 4,16-3,90 (m, 2H), 3,88-3,61 (m, 1H), 3,40-2,95 (m, 6H), 2,79-2,34 (m, 4H), 2,21-1,85 (m, 5H).	453 (M+H) <sup>+</sup>
93 (quiral A)	7,21-6,91 (m, 3H), 6,79-6,46 (m, 3H), 6,36-6,19 (m, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,13-4,86 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,91-3,54 (m, 3H), 3,35-2,91 (m, 6H), 2,81-2,54 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 3H), 2,17-1,83 (m, 5H), 1,30-1,18 (m, 3H).	454 (M+H) <sup>+</sup>
94 (racemato)	7,32-6,13 (m, 7H), 5,93 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,17-4,88 (m, 1H), 3,91-2,98 (m, 6H), 2,84-1,96 (m, 8H), 1,63-0,76 (m, 4H).	410 (M+H) <sup>+</sup>
95 (racemato)	7,18-6,97 (m, 4H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,96 (s a, 2H), 5,50 (s a, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,37-3,08 (m, 4H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,08 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H).	467 (M+H) <sup>+</sup> 465 (M-H) <sup>-</sup>
96 (quiral A)	7,81-7,70 (m, 1H), 7,62-7,44 (m, 1H), 7,27-6,75 (m, 5H), 6,60-6,58 (m, 1H), 6,32-6,19 (m, 1H), 6,05-5,81 (m, 1H), 4,82-4,57 (m, 1H), 4,17-2,98 (m, 7H), 2,52-2,28 (m, 6H), 2,20-0,83 (m, 10H).	475 (M+H) <sup>+</sup> 473 (M-H) <sup>-</sup>
97 (racemato)	8,07-7,32 (m, 3H), 7,23-6,49 (m, 6H), 6,33-5,37 (m, 4H), 4,96-4,71 (m, 1H), 4,20-3,28 (m, 4H), 2,86-2,29 (m, 7H), 1,40-0,40 (m, 6H).	474 (M+H) <sup>+</sup> 472 (M-H) <sup>-</sup>
98 (racemato)	7,16 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,38-6,36 (m, 1H), 6,13-6,04 (m, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,95-4,68 (m, 1H), 4,19 -3,94 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,47-3,30 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 4H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 5 H), 1,26-1,21 (m, 4H), 1,10-0,98 (m, 2H).	470 (M+H) <sup>+</sup>
99 (racemato)	7,15 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,55-6,48 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,13-5,94 (m, 2H), 5,49-5,35 (m, 2H), 4,96-4,68 (m, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 4H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,56-2,39 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 5H), 1,07-0,97 (m, 3H).	469 (M+H) <sup>+</sup>
100 (racemato)	7,15 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,11 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 13,6, 3,2 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 3H), 3,18-3,15 (m, 4H), 3,06 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,31 (s a, 1H), 1,97-1,93 (m, 4H), 1,25 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	488 (M+H) <sup>+</sup> 486 (M-H) <sup>-</sup>
101 (racemato)	7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,93 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 13,3, 3,0 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 38,8, 15,0 Hz, 1H), 3,32-3,05 (m, 5H), 2,93-2,72 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 4H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H).	487 (M+H) <sup>+</sup> 485 (M-H) <sup>-</sup>

## Ensayo farmacológico

## (1) Preparación de célula de expresión del receptor V2 humano

- 5 Un fragmento de ADN que contenía la región del código del receptor V2 humano se insertó en un vector de expresión de una célula de vertebrado. El vector de expresión se introdujo genéticamente en una célula animal para tener la expresión del receptor V2 humano en la superficie de la célula. Dado que el vector de expresión podría expresar un nuevo gen que funciona como marcador de resistencia de G418, se cultivó en un medio que contenía G418, obteniendo de ese modo selectivamente una célula de expresión estable del receptor V2 humano.

## 10 (2) Ensayo de producción de AMPc en célula de expresión del receptor V2

La célula de expresión del receptor V2 humano, que se preparó en el procedimiento descrito anteriormente, se recuperó y se resuspendió en un tampón de incubación (medio F-12, HEPES 20 mM), y a continuación se dividió la

- 5 célula en una placa de 384 pocillos con una densidad de 15.000 células/pocillo. Se añadieron 5 µl de una solución de compuesto o una solución de 8-AVP ((Arg<sup>8</sup>)-vasopresina), que se había diluido con un tampón de ensayo (medio F-12, HEPES 20 mM, IBMX 1 mM), (total 10 µl/pocillo) a cada pocillo (concentración final: 15.000 células/pocillo, IBMX 500 µM, 1 % de dimetilsulfóxido). Después de incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se midió la cantidad de producción de AMPc usando un kit de AMPc HTRF disponible en el mercado (Cisbio Inc.) de acuerdo con el protocolo descrito. Se usó Excel Fit con el fin de descubrir los valores de CE<sub>50</sub> y E<sub>max</sub> del compuesto de ensayo. El valor de E<sub>max</sub> del compuesto de ensayo se calculó suponiendo que la reacción máxima con 8-AVP era un 100 % y se definió que el valor que mostraba una reacción del 50 % de la curva de concentración-reacción del compuesto de ensayo era el valor de CE<sub>50</sub>, y los valores de CE<sub>50</sub> y E<sub>max</sub> obtenidos se muestran en la Tabla 10.
- 10 Como resultado, se descubrió que todos los compuestos de los ejemplos examinados en este momento tienen actividad agonista del receptor V2.

[Tabla 10]

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> (%)	Ejemplo	CE <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> (%)
31 (racemato)	7,9	102	73 (racemato)	1,9	100
32 (racemato)	9,1	104	76 (quiral A)	0,99	102
33 (racemato)	20	96	79 (racemato)	0,90	100
34 (racemato)	9,8	98	80 (racemato)	2,8	101
35 (quiral A)	1,4	102	81 (racemato)	6,6	100
38 (quiral A)	0,060	101	82 (racemato)	1,1	101
42 (racemato)	0,80	103	83 (racemato)	3,4	100
43 (racemato)	0,10	102	84 (racemato)	2,5	100
45 (quiral A)	0,34	102	85 (racemato)	15	94
49 (racemato)	0,50	102	86 (racemato)	17	88
50 (racemato)	0,90	100	87 (racemato)	9,5	97
51 (racemato)	6,0	73	88 (racemato)	8,1	93
52 (racemato)	3,9	85	89 (quiral A)	1,4	102
54 (quiral A)	0,28	102	90 (quiral A)	0,39	101
55 (racemato)	0,20	101	94 (racemato)	0,41	101
56 (racemato)	0,10	102	95 (racemato)	0,99	102
57 (racemato)	0,20	102	97 (racemato)	0,56	102
67 (quiral A)	2,8	102	98 (racemato)	1,0	101
68 (quiral A)	0,74	102	99 (racemato)	0,40	102
69 (racemato)	0,53	101	100 (racemato)	3,0	100
72 (quiral A)	2,1	101	101 (racemato)	1,1	102

(3) Ensayo PK en rata

- 15 Se usó una rata macho Sprague-Dawely (Crj: CD (SD) IGS: CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) de 7 a 8 semanas como animal experimental. Se usó una rata a la que se hizo ayunar durante una noche. Se disolvió el compuesto de ensayo en DMSO, a ellos se añadieron PEG y solución salina física para ajustar a una concentración que fuera 0,5 mg/ml (20/20/60, v/v/v), y la solución se administró a la vena caudal con una cantidad de uso de 0,5 mg/kg. Se extrajo una muestra de sangre con una jeringa tratada con heparina de la vena yugular con un tiempo de 6 a 8 horas después de la administración y la sangre extraída se centrifugó para obtener plasma. La concentración de fármaco en plasma se midió usando LC/MS/MS. Para la muestra de la medición de LC/MS/MS, se usó el sobrenadante obtenido por adición de una sustancia patrón interna y acetonitrilo al plasma y a continuación desproteinización. El parámetro PK se analizó para un modelo no compartimentado. El aclaramiento (CL<sub>P</sub>) se calculó dividiendo la cantidad de administración por AUC<sub>0-∞</sub>. El volumen de distribución (Vd<sub>ss</sub>) se calculó multiplicando CL<sub>P</sub> por el tiempo de retención medio (MRT). Los valores de CL<sub>P</sub> y Vd<sub>ss</sub> obtenidos se muestran en la Tabla 11.
- 20
- 25

Como resultado, todos los compuestos de los ejemplos examinados en este momento tenían un aclaramiento y un volumen de distribución en plasma preferentes y se descubrió que eran excelentes en vista de la cinética.

[Tabla 11]

Ejemplo	AUC (ng·h/ml)	CL <sub>P</sub> (ml/h/kg)	Vd <sub>ss</sub> (ml/kg)
65 (quiral A)	641	780	726
66 (quiral A)	368	1360	27
67 (quiral A)	360	1390	1220
71 (racemato)	522	958	666
72 (quiral A)	430	1160	960
74 (racemato)	467	1070	896
89 (quiral A)	371	1350	1230
90 (quiral A)	613	816	1080
91 (quiral A)	449	1110	1750
93 (quiral A)	366	1370	1330
Compuesto comparativo 1	176	2870	4720

Se ha de observar que el compuesto comparativo 1 indica el compuesto del Ejemplo 4 que se describe en el documento de Patente WO n.º 2006/104008 (compuesto: *N*-(2-hidroxietil)-(*R*)-1-(2-cloro-4-pirazol-1-ilbenzoil)-3-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[*e*]-1,4-diazepina-4-carboxamida).

(4) Ensayo de inhibición de enzima citocromo P450 (3A4)

Usando una placa de 96 pocillos, se añadieron midazolam (2,5 µM) como sustrato, un compuesto de ensayo (0,21 a 50 µM), microsoma hepático humano con una concentración de proteína de 0,1 mg de proteína/ml a una solución tampón de ácido fosfórico 0,1 M (pH = 7,4), que contenía NADP<sup>+</sup> 1,55 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM y 0,4 Unidades/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa para formar una solución de reacción que tenía una cantidad total de 500 µl. La solución de reacción se incubó a 37 °C durante 10 minutos y se añadió a ello una cantidad de 4 veces acetonitrilo frío para terminar la reacción. A continuación, la solución de reacción se centrifugó (5000 g x 10 minutos x 4 °C), y se recogió el sobrenadante para medir la cantidad de producción de producto metabolizado mediante LC/MS/MS. Se calculó la relación de inhibición de cada concentración para el valor que no contenía el compuesto de ensayo, y se determinaron los puntos de concentración superior e inferior del compuesto de ensayo que inhiben un 50 % de la cantidad de producción de producto metabolizado. Se descubrió el valor de CI<sub>50</sub> mediante el uso de estas dos concentraciones de compuesto de ensayo y la relación de inhibición. El valor de CI<sub>50</sub> obtenido se muestra en la Tabla 12.

(5) Ensayo de inhibición de enzima citocromo P450 (2C9)

Usando una placa de 96 pocillos, se añadieron sulfafenazol (10 µM) como sustrato, un compuesto de ensayo (0,21 a 50 µM), microsoma hepático humano con una concentración de proteína de 0,1 mg de proteína/ml a una solución tampón de ácido fosfórico 0,1 M (pH = 7,4), que contenía NADP<sup>+</sup> 1,55 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM y 0,4 Unidades/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa para formar una solución de reacción que tenía una cantidad total de 500 µl. La solución de reacción se incubó a 37 °C durante 10 minutos y se añadió a ello una cantidad de 4 veces acetonitrilo frío para terminar la reacción. A continuación, la solución de reacción se centrifugó (5000 g x 10 minutos x 4 °C), y se recogió el sobrenadante para medir la cantidad de producción de producto metabolizado mediante LC/MS/MS. Se calculó la relación de inhibición de cada concentración para el valor que no contenía el compuesto de ensayo, y se determinaron los puntos de concentración superior e inferior del compuesto de ensayo que inhiben un 50 % de la cantidad de producción de producto metabolizado. Se descubrió el valor de CI<sub>50</sub> mediante el uso de estas dos concentraciones de compuesto de ensayo y la relación de inhibición. El valor de CI<sub>50</sub> obtenido se muestra en la Tabla 12.

Como resultado, se descubrió que todo los compuestos de los ejemplos examinados en este momento mostraron acciones de baja inhibición para las enzimas metabolizadoras de fármaco CYP3A4 y CYP2C9.

[Tabla 12]

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (µM)	
	CYP3A4	CYP2C9
65 (quiral A)	> 50	44,2

(continuación)

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)	
	CYP3A4	CYP2C9
67 (quiral A)	> 50	> 50
72 (quiral A)	> 50	46,8
89 (quiral A)	> 50	40,2
93 (quiral A)	46,0	46,1
Compuesto comparativo 2	0,4	0,2

5 Se ha de observar que el compuesto comparativo 2 indica el compuesto del Ejemplo 32 que se describe en el documento de Patente WO n.º 97/22591 (compuesto: 2-[(5R)-1-(2-cloro-4-pirrolidin-1-ilbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzoazepina-5-il]-N-isopropilacetoamida).

#### **Aplicabilidad industrial**

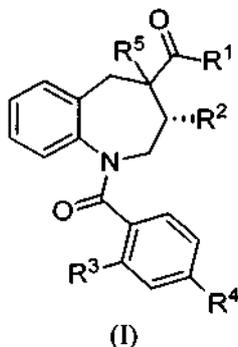
El compuesto de la presente invención tiene acción agonista del receptor V2 y por lo tanto es útil como agente preventivo o terapéutico para diabetes insípida central, enuresis nocturna, nicturia, vejiga hiperactiva, hemofilia, o enfermedad de Von Willebrand.

10

REIVINDICACIONES

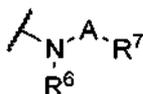
1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula 1]



5 en la que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo -O-(alquilo C1 a C3), o la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 2]



en la que A está ausente o es un grupo alquileo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

10 R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

R<sup>3</sup> es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un átomo de halógeno;

R<sup>4</sup> es un grupo -O-(alquilo C1 a C3) que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de cinco miembros, o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de cinco miembros

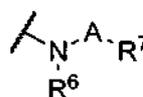
20 con la condición de que cada uno de estos grupos heterocíclicos contenga al menos un átomo de nitrógeno y pueda estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; y

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de halógeno, o

una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general (I) descrita anteriormente, R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo -O-(alquilo C1 a C3), o la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 3]



30 en la que A está ausente o es un grupo alquileo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^6$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

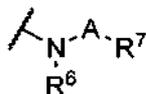
$R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

5

con la condición de que se excluyen el caso en el que A es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y tanto  $R^6$  como  $R^7$  son átomos de hidrógeno, y el caso en el que A está ausente,  $R^6$  es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y  $R^7$  es un átomo de hidrógeno.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 4]



en la que A está ausente o es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

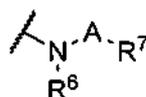
15  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo pirrolidina que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo lineales que tienen de 1 a 3 átomos de carbono,

20 con la condición de que se excluyen el caso en el que A es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y tanto  $R^6$  como  $R^7$  son átomos de hidrógeno, y el caso en el que A está ausente,  $R^6$  es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y  $R^7$  es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que  $R^1$  es la fórmula que se describe a continuación:

25 [Fórmula 5]



en la que A es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^6$  es un átomo de hidrógeno;

30  $R^7$  es un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo carbamoilo.

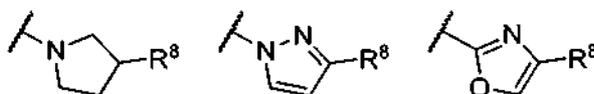
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente,  $R^4$  es un grupo -O-(alquilo C1 a C3) que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo pirrolidina que puede estar sustituido con 1 a 4 grupos alquilo lineales que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo pirazol que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo lineales que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo oxazolilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo lineales que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

35

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que  $R^4$  es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

40

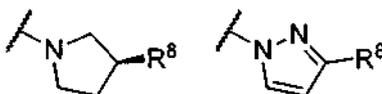
[Fórmula 6]



en las que  $R^8$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que  $R^4$  es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo:

5 [Fórmula 7]



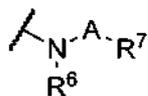
en las que  $R^8$  es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es un grupo metilo o un átomo de flúor en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente.

10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un átomo de cloro en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general (I) que se ha descrito anteriormente,  $R^1$  es la fórmula que se describe a continuación:

[Fórmula 8]



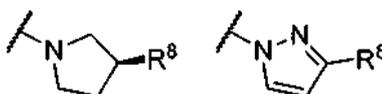
15 en la que A es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^6$  es un átomo de hidrógeno;

20  $R^7$  es un grupo hidroxilo, un grupo oxadiazol que puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo carbamoilo,

$R^2$  es un átomo de hidrógeno,  $R^3$  es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un átomo de cloro,  $R^4$  es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo

[Fórmula 9]



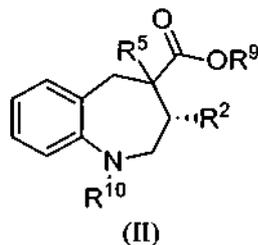
25 en las que  $R^8$  es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y

$R^5$  es un grupo metilo o un átomo de flúor.

11. Un compuesto representado por la fórmula general (II):

30

[Fórmula 10]



en la que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

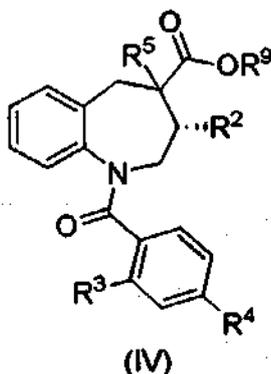
$R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o un átomo de halógeno;

- 5  $R^9$  es un átomo de hidrógeno o un grupo protector seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *i*-propilo, y un grupo *t*-butilo, un grupo yoduro de 2-etilo y un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, y un grupo *i*-butoximetilo, un grupo butiriloximetilo y un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-metoxicarboniloxietilo y un grupo 1-etoxicarboniloxietilo, bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo *o*-nitrobencilo, y un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo benzhidrido, y un grupo ftalidilo; y
- 10  $R^{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo protector seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo dicloroacetilo, un grupo propionilo, un grupo fenil acetilo, un grupo fenoxiacetilo, y un grupo tienilacetilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *t*-butoxicarbonilo, un grupo *p*-nitrobenciloxicarbonilo, y un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, un grupo metilo, un grupo *t*-butilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo tritilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo difenilmetilo, y un grupo pivaloiloximetilo, un grupo trimetilsililo y un grupo *t*-butildimetilsililo, un grupo bencilideno, un grupo salicilideno, un grupo *p*-nitrobencilideno, un grupo *m*-clorobencilideno, un grupo 3,5-di(*t*-butil)-4-hidroxbencilideno, y un grupo 3,5-di(*t*-butil)bencilideno,

con la condición de que se excluye el caso en el que tanto  $R^2$  como  $R^5$  son átomos de hidrógeno.

12. Un compuesto representado por la fórmula general (IV):

20 [Fórmula 11]



en la que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^3$  es un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o un átomo de halógeno;

- 25  $R^4$  es un grupo -O-(alquilo C1 a C3) que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de cinco miembros, o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de cinco miembros

con la condición de que cada uno de estos grupos heterocíclicos contenga al menos un átomo de nitrógeno y pueda estar sustituido con un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

- 30  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de halógeno;  $R^9$  es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *i*-propilo, y un grupo *t*-butilo, un grupo yoduro de 2-etilo y un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, y un grupo *i*-butoximetilo, un grupo butiriloximetilo y un grupo pivaloiloximetilo, un

grupo 1-metoxicarboniloxietilo y un grupo 1-etoxicarboniloxietilo, bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo *o*-nitrobencilo, y un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, y un grupo ftalidilo.

13. Una composición farmacéutica que, como principio activo, comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

- 5 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes insípida central, enuresis nocturna, nicturia, vejiga hiperactiva, hemofilia y enfermedad de Von Willebrand.