



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 294 130**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 243/14 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02721730 .6**

86 Fecha de presentación : **11.04.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1381608**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

54

Título: **Ciclohexilfenilos como agonistas de la vasopresina.**

30

Prioridad: **12.04.2001 US 283387 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

73

Titular/es: **Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874, US**

72

Inventor/es: **Failli, Amedeo, Arturo;
Shumsky, Jay, Scott;
Dusza, John, Paul;
Caggiano, Thomas, Joseph y
Memoli, Kevin, Anthony**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 294 130 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

Ciclohexilfenilos como agonistas de la vasopresina.

5 La presente invención se refiere a ciclohexilfenilos que actúan como agonistas V_2 de vasopresina, así como a los procedimientos de tratamiento y a las composiciones farmacéuticas que utilizan estos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 La vasopresina desempeña una función vital en la conservación del agua al concentrar la orina en los conductos colectores de los riñones. Los conductos colectores de los riñones son relativamente impermeables al agua sin la presencia de vasopresina en los receptores y por consiguiente, el fluido hipotónico formado después de filtrarse a través de los glomérulos, que pasa al túbulo contorneado proximal, a los bucles de Henle y a los túbulos contorneados distales, será excretado como orina diluida. Sin embargo, durante la deshidratación, la eliminación del volumen o la pérdida de sangre, se libera la vasopresina en el cerebro y activa los receptores V_2 de vasopresina en los conductos colectores de los riñones lo que hace a los conductos muy permeables al agua; por lo tanto el agua se reabsorbe y se excreta una orina concentrada. Las acuaporinas (proteínas de la membrana del canal del agua) desempeñan una función principal en este complejo proceso (para un estudio sobre las acuaporinas de mamíferos, véase Beitz y Schultz, *Current Medicinal Chemistry*, 6, 457-467 (1999)). En los pacientes y animales con diabetes insípida central o neurógena, la síntesis de la vasopresina en el cerebro es insuficiente y por consiguiente, producen muy poca o ninguna vasopresina, pero sus receptores de vasopresina en los riñones son normales. Debido a que no pueden concentrar la orina, pueden producir como mucho 10 veces los volúmenes de orina de sus homólogos sanos y son muy sensibles a la actuación de la vasopresina y a los agonistas V_2 de vasopresina. La vasopresina y la desmopresina, (1-desamino-8D-arginina vasopresina) que es un péptido análogo de la vasopresina natural, están siendo utilizados en pacientes con diabetes insípida central. Los agonistas V_2 de vasopresina sirven también para el tratamiento de la micción involuntaria nocturna, nicturia, incontinencia urinaria y demora temporal de la micción, cuando se desee.

La vasopresina, mediante activación de sus receptores V_{1a} , ejerce efectos de vasoconstricción a fin de aumentar la presión sanguínea. Un antagonista del receptor V_{1a} de vasopresina contrarrestará este efecto. La vasopresina y los agonistas similares a vasopresina provocan la liberación del factor VIII y del factor von Willebrand procedente de las reservas intracelulares, de este modo sirven para el tratamiento de los trastornos hemorrágicos, tales como la hemofilia. La vasopresina y los agonistas similares a la vasopresina liberan también el activador del plasmógeno de tipo tisular (t-PA) en la circulación sanguínea de este modo sirven para disolver los coágulos sanguíneos tales como en pacientes con infarto de miocardio y otros trastornos tromboembólicos (Jackson, "Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water", en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed., Hadman, Limbird, Molinoff, Ruddon y Gilman eds., McGraw-Hill, Nueva York, págs. 715-731 (1996); Lethagen, *Ann. Hematol.* 69, 173-180 (1994); Cash *et al.*, *Brit. J. Haematol.*, 27, 363-364 (1974); David, *Regulatory Peptides*, 45, 311-317 (1993); Burggraaf *et al.*, *Clin. Sci.*, 86, 497-503 (1994)).

Recientemente se han descrito los antagonistas de vasopresina no peptídicos. Albright *et al.* describen azepinas tricíclicas como antagonistas de vasopresina o antagonistas de vasopresina y oxitocina en la patente US nº 5.516.774 (1996), patente US nº 5.532.235 (1996), patente US nº 5.536.718 (1996), patente US nº 5.610.156 (1997), patente US nº 5.612.334 (1997), patente US nº 5.624.923 (1997), patente US nº 5.654.297 (1997), patente US nº 5.686.445 (1997), patente US nº 5.693.635 (1997), patente US nº 5.696.112 (1997), patente US nº 5.700.796 (1997), patente US nº 5.719.278 (1998), patente US nº 5.733.905 (1998), patente US nº 5.736.538 (1998), patente US nº 5.736.540 (1998), patente US nº 5.739.128 (1998), patente US nº 5.747.487 (1998), patente US nº 5.753.648 (1998), patente US nº 5.760.031 (1998), patente US nº 5.780.471 (1998); derivados de tetrahydrobenzodiazepina como antagonistas de vasopresina se dan a conocer en la patente J.P. nº 0801460-A (1996); Ogawa *et al.*, dan a conocer derivados benzoheterocíclicos como antagonistas de vasopresina y oxitocina, y como agonistas de vasopresina en el documento WO 9534540-A; Ogawa *et al.* dan a conocer derivados de benzazepina con actividad contra la vasopresina, actividad antagonística para la oxitocina y actividad agonística para la vasopresina, útiles como antagonistas de vasopresina, agonistas de vasopresina y antagonistas de oxitocina en el documento WO 97/22591 (1997) y en la patente US nº 6.096.736 (2000); y Venkatesan *et al.*, dan a conocer derivados tricíclicos de benzazepina y antagonistas de vasopresina y oxitocina en la patente US nº 5.521.173 (1996). Ohtake *et al.* dan a conocer agentes reductores de la tensión ocular y derivados del éster fosfórico que presentan antagonismo del receptor V_1 de vasopresina en el documento WO 99/65525 (1999); y Hoekstra *et al.* dan a conocer benzodiazepinas tricíclicas útiles como antagonistas del receptor de vasopresina para el tratamiento de las afecciones que implican aumento de resistencia vascular e insuficiencia cardíaca en el documento WO 00/43398 (2000).

Albright *et al.*, dan a conocer sin ejemplificación apreciable, un subconjunto de dibenzodiazepinas tricíclicas, pirrolo benzodiazepinas y pirrolo piridodiazepinas parte de la presente solicitud, como antagonistas del receptor V_2 de vasopresina y antagonistas del receptor de oxitocina en la patente US nº 5.849.735 (1998) y el documento WO 96/22282 A1 (1996), entre otros.

Albright *et al.*, también dan a conocer un subconjunto de pirrolo piridodiazepinas tricíclicas como antagonistas del receptor de vasopresina V_1 y/o V_2 y antagonistas del receptor de oxitocina en la patente US nº 5.532.235 (1996).

Albrigh *et al.*, también dan a conocer un subconjunto de pirrolo benzodiazepinas tricíclicas y pirrolo piridodiazepinas como antagonistas del receptor de vasopresina V₁ y/o V₂ y antagonistas del receptor de oxitocina en la patente US n° 5.624.923 (1997) y en la patente US n° 5.736.540 (1998).

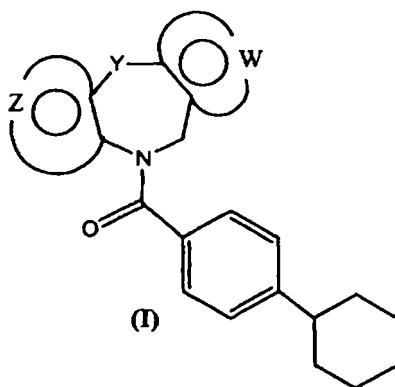
5 Albrigh *et al.*, describen también un subconjunto de tienoazepinas como antagonistas del receptor de vasopresina V₁ y/o V₂ y antagonistas del receptor de oxitocina en la patente US n° 5.654.297 (1997) y en la patente US n° 5.696.112 (1997).

Sumario de la invención

10

La presente invención se refiere a nuevos y conocidos compuestos seleccionados de entre los que presenta la fórmula (I):

15



20

25

30

en la que:

Y es un resto seleccionado de entre NR o -(CH₂)_n;

35

en la que R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) inferior y n es 1;

40



45

representa (1) un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, independientemente, de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) inferior, halógeno, ciano, CF₃, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) inferior, o alcoxi (C₁-C₆) carbonilo inferior; carboxi, -CONH₂, -CONH[alquilo (C₁-C₆) inferior], -CON[alquilo (C₁-C₆) inferior]₂; o (2) un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 6 elementos que tiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por alquilo (C₁-C₆) inferior, halógeno o alcoxi (C₁-C₆) inferior;

50



55

60

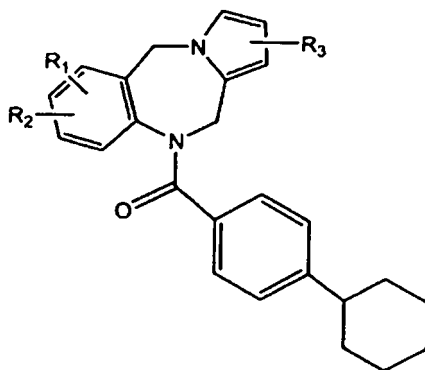
representa (1) un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, independientemente, de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) inferior, halógeno, ciano, CF₃, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) inferior, o alcoxi (C₁-C₆) carbonilo inferior; carboxi, -CONH₂, -CONH[alquilo (C₁-C₆) inferior], -CON[alquilo (C₁-C₆) inferior]₂; o (2) un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 elementos que tiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por alcoxi (C₁-C₆) inferior, halógeno o alcoxi (C₁-C₆) inferior; o (3) un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 6 elementos que tiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por alquilo (C₁-C₆) inferior, halógeno o alcoxi (C₁-C₆) inferior;

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 294 130 T3

Un grupo de compuestos de la presente invención comprende los que presentan la fórmula:

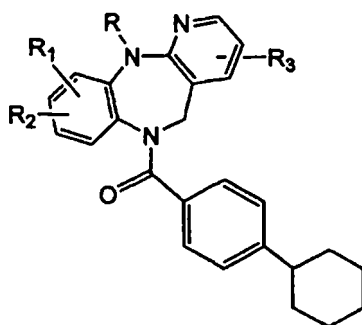


en la que:

20 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_1-C_6 , halógeno, CN, CF_3 , $-OCF_3$, OH, alcoxi C_1-C_6 , o (alcoxi C_1-C_6) carbonilo; carboxi, $-CONH_2$, $-CONH[alquilo C_1-C_6]$, $-CON[alquilo C_1-C_6]_2$; y

25 R_3 se selecciona de entre el grupo de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro grupo de la presente invención comprende los que presentan la fórmula:



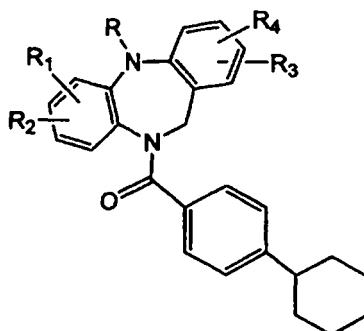
en la que:

45 R es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_1-C_6 , halógeno, CN, CF_3 , $-OCF_3$, OH, alcoxi C_1-C_6 , o (alcoxi C_1-C_6) carbonilo; carboxi, $-CONH_2$, $-CONH[alquilo C_1-C_6]$, $-CON[alquilo C_1-C_6]_2$; y

50 R_3 se selecciona de entre el grupo de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro grupo adicional de compuestos de la presente invención comprende los que presentan la fórmula:



ES 2 294 130 T3

en la que:

R es H o alquilo C₁-C₆; y

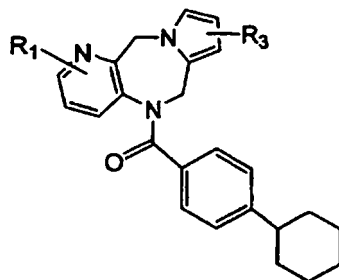
5 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, CF₃, -O-CF₃, OH, alcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆ carbonilo; carboxi, -CONH₂, -CONH[alquilo C₁-C₆], -CON[alquilo C₁-C₆]₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Otro grupo de compuestos de la presente invención comprende los de la fórmula:

15



20

25 en la que:

R₁ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆; y

30

R₃ se selecciona de entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "inferior", en relación al alcoxi o al alquilo, se entiende que se refiere a aquellos grupos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, p. ej. 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo. Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Ejemplos de Y son -CH₂-, -NH-, -NCH₃- y -NCH₂CH₃-.

40

Un ejemplo de Z es el benceno condensado. W puede ser por ejemplo anillos condensados seleccionados de entre benceno, piridina (posiciones 2,3) y pirrol (posiciones 1,2). Dichos anillos condensados pueden estar sustituidos como se describe en la presente memoria.

Los compuestos preferidos de la presente invención son:

45

1. 10-(4-ciclohexil-benzoil)-10,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina;

2. (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-il)-metanona;

50

3. (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-11-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-il)-metanona;

4. (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-11-etil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-il)-metanona;

5. (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-metanona;

55

6. (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-5-metil-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-metanona;

7. (4-ciclohexil-fenil)-(4H,10H-3a,5,9-triaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona.

60

Los expertos en la materia entenderán que algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de este modo dar lugar a isómeros ópticos y diastereómeros. La presente invención incluye dichos isómeros ópticos y diastereómeros; así como los estereoisómeros R y S racémicos y resueltos, enantioméricamente puros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen la actividad indicada. Los isómeros ópticos pueden obtenerse en forma pura por procedimientos normalizados conocidos por los expertos en la materia. Debe entenderse asimismo que la presente invención abarca todos los posibles regioisómeros, y las mezclas de los mismos que poseen la actividad indicada. Dichos regioisómeros pueden obtenerse en forma pura por los procedimientos de separación habituales conocidos por los expertos en la materia.

65

Asimismo según la presente invención se proporciona una utilización de los compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar los trastornos que se remedian o se alivian mediante la actividad del agonista receptor de vasopresina incluyendo, pero sin limitarse a diabetes insípida, micción involuntaria nocturna, nicturia, incontinencia urinaria, trastornos de hemorragia y coagulación y retraso temporal de la micción siempre que sea deseable en seres humanos u otros mamíferos, que comprende administrar a un ser humano u a otro mamífero una cantidad eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención.

La presente invención por consiguiente proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. En particular la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones se adaptan preferentemente para administración oral. Sin embargo, pueden adaptarse para otros modos de administración, por ejemplo, administración parenteral para pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca.

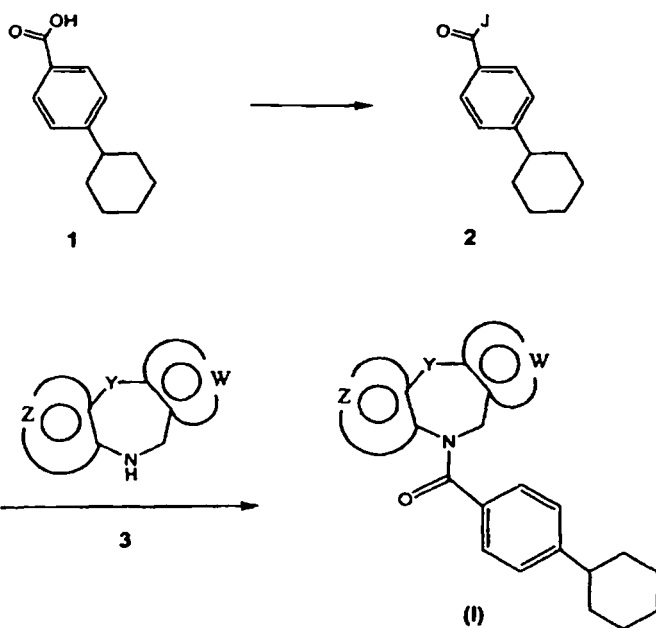
Con el objetivo de obtener continuidad de la administración, se prefiere que una composición de la invención esté en forma de dosis unitaria. Las formas de dosis unitaria adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas y polvos en bolsitas o viales. Dichas formas de dosis unitaria pueden contener desde 0,1 hasta 1.000 mg de un compuesto de la invención y preferentemente desde 2 hasta 50 mg. Las formas de dosis unitaria todavía más preferidas contienen de 5 a 25 mg de un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg o preferentemente en un intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Dichas composiciones pueden administrarse desde 1 hasta 6 veces al día, más frecuentemente desde 1 hasta 4 veces al día. Las composiciones de la invención pueden formularse con excipientes convencionales, tal como una carga, un agente disgregador, un aglutinante, un lubricante, un agente saborizante y similares. Se formulan de manera convencional, por ejemplo, de manera similar a la utilizada por los agentes hipertensores, diuréticos y agentes β -bloqueantes conocidos.

Asimismo según la presente invención se proporcionan procedimientos para producir los compuestos de la presente invención.

Procedimiento de la invención

Los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) pueden prepararse convencionalmente según el procedimiento mostrado en el Esquema 1.

Esquema 1



ES 2 294 130 T3

Por lo tanto, una diazepina tricíclica de fórmula (3) se trata con un derivado del ácido ciclohexil carboxílico activado de manera apropiada de fórmula (2) para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es un resto seleccionado de entre NR o $-(CH_2)_n$; en la que R es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) inferior y n es 1; y

5



10 y



15

son como se definieron anteriormente en la presente memoria.

El ácido ciclohexil carboxílico de fórmula (1) puede activarse como haluro del ácido, preferentemente el cloruro del ácido ($J = Cl$), y reaccionar con la diazepina tricíclica de fórmula (3), en presencia de una base inorgánica tal como carbonato potásico en un disolvente polar y aprótico tal como N,N-dimetilformamida; o una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a temperaturas que oscilan entre $-20^{\circ}C$ y $50^{\circ}C$.

Alternativamente las especies acilantes de fórmula (2) pueden ser un anhídrido mixto del ácido carboxílico mencionado anteriormente, tal como el preparado tratando dicho ácido con cloruro de 2,4,6-triclorobenzofilo en un disolvente orgánico aprótico tal como diclorometano, según el procedimiento de Inanaga *et al*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 52, 1989 (1979). El tratamiento del anhídrido mixto de fórmula (2) con la diazepina tricíclica de fórmula (3) en un disolvente aprótico tal como diclorometano, y en presencia de una base orgánica tal como 4-(dimetilamino) piridina a temperaturas que oscilan entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que Y,

30



35

y



40

son como se definieron anteriormente.

Alternativamente, la activación del ácido carboxílico de formulación (1) puede realizarse haciendo reaccionar dicho ácido con otros reactivos de acoplamiento del péptido conocidos por los expertos en la materia, en un disolvente aprótico orgánico tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y similares, a temperaturas que oscilan entre $0^{\circ}C$ y $120^{\circ}C$.

El agente activador del ácido carboxílico de fórmula (1) se selecciona por último basándose en su reactividad con la diazepina tricíclica de fórmula (3).

50

Se probó la actividad biológica en los compuestos objeto de la presente invención según los procedimientos siguientes.

55

Efectos en el agonista V_2 de vasopresina de los compuestos de la prueba en ratas normales conscientes cargadas con agua

A las ratas Sprague-Dawley macho o hembra normotensas (Charles River Laboratories, Inc., Kingston, NY) de 350 a 500 g de peso corporal se les administró la dieta habitual para roedores (Purina Rodent Lab. Chow 5001) y agua a discreción. El día de la prueba, se colocaron las ratas individualmente en jaulas metabólicas equipadas con dispositivos para separar las heces de la orina y recipientes para la recogida de orina. Se administró un compuesto de ensayo o un agente de referencia a una dosis oral de 10 mg/kg en un volumen de 10 ml/kg. El vehículo utilizado fue almidón de maíz precocido al 2,5% en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 20%. Treinta minutos después de la dosificación del compuesto de la prueba, se cebó por sonda nasogástrica a las ratas con agua a razón de 30 ml/Kg en el estómago utilizando una aguja de alimentación. Durante la prueba, no se proporcionó agua ni alimento a las ratas. Se recogió la orina durante 4 horas después de la dosificación del compuesto de la prueba. Al final de las cuatro horas,

65

ES 2 294 130 T3

se midió el volumen de orina. Se determinó la osmolalidad urinaria utilizando un osmómetro One-Ten de Fiske (Fiske Associates, Norwood, MA, 02062) o un osmómetro avanzado CRYOMATIC, modelo 3C2 (Advanced Instruments, Norwood, MA). Se realizaron determinaciones de los iones Na⁺, K⁺ y Cl⁻ utilizando electrodos de ión específico en un analizador SYNCHRON EL-ISE Electrolyte System de Beckman. La osmolalidad urinaria debería aumentar proporcionalmente. En la prueba de identificación, se utilizaron dos ratas para cada compuesto. Si la diferencia en el volumen de orina de las dos ratas era mayor del 50%, se utilizaba una tercera rata.

Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	Volumen de orina (% de disminución) ^a	Osmolalidad urinaria (% de aumento) ^b	Tipo de rata ^c
1	61	232	CD
2	48	51	CD
3	51	129	CD
4	64	132	CD

^a Disminución en porcentaje del volumen de orina frente a la referencia a una dosis de 10 mg/kg
^b Aumento en porcentaje de la osmolalidad frente a la referencia a una dosis de 10 mg/kg
^c Modelo de rata utilizado: Sprague-Dawley (CD)

Los ejemplos siguientes se presentan a título ilustrativo y no limitativo del alcance de la invención.

Ejemplo 1

10-(4-ciclohexil-benzoil)-10,11-dihidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepina

Una suspensión de ácido 4-ciclohexilbenzoico (0,50 g, 2,45 mmoles) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Tras el enfriamiento, se eliminó el cloruro de tionilo al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró al vacío para dar el cloruro ácido en bruto como un aceite amarillo. El cloruro ácido se disolvió a continuación en diclorometano (5 ml) y se añadió lentamente a una solución de 10,11-dihidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepina (0,67 g, 3,64 mmoles) y N,N-diisopropil-etilamina (0,94 ml, 5,4 mmoles) en diclorometano (15 ml). Tras la agitación durante 2 horas, se enfrió la reacción con agua. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N, hidróxido sódico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía de flash utilizando un sistema disolvente de diclorometano al 50% en hexano seguida de 25% de acetato de etilo en hexano, dio una espuma blanca que cristalizó por tratamiento con ultrasonidos en hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 66,1%) como un sólido blanco, p.f. 127-129°C.

RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,15-1,32 (m, 5H), 1,64-1,74 (m, 5H), 2,39-2,42 (m, 1H), 4,80-5,40 (s ancho, 4H), 5,91-5,94 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H).

MS [EI, m/z]: 370 [M]⁺.

Anal. Calc. para C₂₅H₂₆N₂O + 0,05 C₄H₈O₂: C 80,74, H 7,10, N 7,47.

Obtenido: C 80,36, H 7,11, N 7,53.

Ejemplo 2

(4-ciclohexil-benzoil)-(5,11-dihidro-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-il)-metanona

Una suspensión de ácido 4-ciclohexilbenzoico (1,30 g, 6,4 mmoles) en cloruro de tionilo (6 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Tras el enfriamiento, se eliminó el cloruro de tionilo al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró al vacío para dar el cloruro ácido como un aceite dorado. El cloruro ácido se disolvió a continuación en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió lentamente a una solución de 6,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepina (1,0 g, 5,1 mmoles) y carbonato potásico (0,77 g, 5,6 mmoles) en dimetilformamida (15 ml). Tras la agitación durante una hora, se enfrió la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con hidróxido sódico 1 N, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido rosado claro. El sólido se disolvió en un gran volumen de etanol hirviendo y se filtró en caliente. El compuesto del título (1,19 g) cristalizó como un sólido blanco desvaído, p.f. 230-233°C.

ES 2 294 130 T3

RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,11-1,32 (m, 5H), 1,63-1,71 (m, 5H), 2,30-2,41 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,52-6,61 (m, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 8,07-8,08 (m, 1H), 9,55 (s, 1H).

5 MS [(+)ESI, m/z]: 384 [M+H]⁺.

Anal. Calc. para C₂₅H₂₅N₃O + 0,08 C₂H₆O: C 78,05, H 6,63, N 10,85.

Obtenido: C 77,76, H 6,65, N 10,79.

10

Ejemplo 3

(4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-11-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-il)-metanona

15

El hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite, 0,070 g, 1,75 mmoles) se lavó dos veces con hexano, se secó en nitrógeno y se volvió a poner en suspensión en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml). Tras la adición de (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-pirido[2,3-b][1,5]benzo-diazepin-6-il)-metanona del Ejemplo 2 (0,50 g, 1,30 mmoles), se añadió yoduro de metilo (0,10 ml, 1,60 mmoles). Después de agitar durante una hora, se enfrió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido amarillo. La purificación por cromatografía de flash utilizando un sistema disolvente de 30% de acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título (0,17 g, 32,9%) como un sólido blanco, p.f. 136-138°C.

20

25 RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,13-1,34 (m, 5H), 1,63-1,74 (m, 5H), 2,37-2,42 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,28 (s ancho, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 6,85-6,94 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H).

MS [(+)ESI, m/z]: 398 [M+H]⁺.

30

Anal. Calc. para C₂₆H₂₇N₃O: C 78,56, H 6,85, N 10,57.

Obtenido: C 78,75, H 6,96, N 10,60.

35

Ejemplo 4

(4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-11-etil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-il)-metanona

40

El hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite, 0,070 g, 1,75 mmoles) se lavó dos veces con hexano, se secó en nitrógeno y se volvió a poner en suspensión en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml). Tras la adición de (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-pirido[2,3-b][1,5]benzo-diazepin-6-il)-metanona del Ejemplo 2 (0,49 g, 1,28 mmoles), se añadió yoduro de etilo (0,12 ml, 1,50 mmoles). Después de agitar durante una hora, se enfrió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron y se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía de flash utilizando un sistema disolvente de 30% de acetato de etilo en hexano proporcionó un aceite incoloro que cristalizó por tratamiento con ultrasonidos en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 30,4%) como un sólido blanco, p.f. 130-132°C.

45

50 RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,11-1,35 (m, 8H), 1,63-1,73 (m, 5H), 2,40-2,44 (m, 1H), 3,90 (s ancho, 1H), 4,20-4,50 (m ancho, 1H), 5,73 (s ancho, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,54-7,55 (m, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H).

MS [(+)ESI, m/z]: 412 [M+H]⁺.

55

Anal. Calc. para C₂₇H₂₉N₃O: C 78,80, H 7,10, N 10,21.

Obtenido: C 78,48, H 7,11, N 10,07.

60

Ejemplo 5

(4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)metanona

65

A una suspensión de ácido 4-ciclohexilbenzoico (10,0 g) en diclorometano (75 ml) se añadió cloruro de oxalilo (10,0 g) seguido de N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se eliminaron al vacío todos los volátiles para proporcionar el cloruro ácido en bruto (11,0 g).

ES 2 294 130 T3

La 5,11-dihidro-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (1,96 g) en diclorometano (50 ml) que contenía N,N-diisopropil-etilamina (1,3 g) se hizo reaccionar con el cloruro de 4-ciclohexil-benzofilo en bruto preparado como se describió anteriormente (2,22 g). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se lavó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró a través de una columna corta de Magnesol[®] que se eluyó con varios volúmenes adicionales de diclorometano. El efluente total se calentó a reflujo con adición gradual de hexano hasta que se observó cristalización. El enfriamiento y la filtración proporcionaron el compuesto del título como cristales incoloros (1,28 g), p.f. 175-176°C.

MS. [(+) ESI, m/z]: 383 [M+H]⁺.

Anal. Calc. para C₂₆H₂₆N₂O: 81,64, H 6,85, N 7,32. Obtenido: C 81,62, H 7,07, N 7,46.

Ejemplo 6

(4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-5-metil-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-metanona

Etapa A

1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-2,2,2-trifluoroetanona

Se enfriaron en un baño con hielo 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (3,88 g) en diclorometano (100 ml) y N,N-diisopropil-etilamina (2,79 g) y se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (4,50 g). La mezcla de reacción se dejó volver a la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. Se filtró la mezcla y el filtrado se lavó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró el extracto orgánico a través de una columna corta de Magnesol[®] que se eluyó con varios volúmenes adicionales de diclorometano. El efluente total se calentó a reflujo con adición gradual de hexano hasta que se observó la cristalización. El enfriamiento y la filtración proporcionaron el compuesto del título monoacilado (3,34 g), p.f. 140-141°C.

Anal. Calc. para C₁₅H₁₁F₃N₂O: C 61,65, H 3,79, N 9,58.

Obtenido: C 61,41, H 3,54, N 9,50.

Etapa B

1-(10,11-dihidro-5-metil-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-2,2,2-trifluoroetanona

Se añadió 1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-2,2,2-trifluoroetanona de la Etapa A (3,12 g) a N,N-dimetilformamida anhidra (50 ml) que contenía hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0,60 g, lavada con hexano). Tras un corto periodo se añadió yodometano (2,0 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se enfrió con hielo y se diluyó con salmuera. Se recogió el precipitado y se redisolvió en diclorometano. Se secó la solución sobre sulfato sódico anhidro y se filtró a través de una columna corta de Magnesol[®] se se eluyó con varios volúmenes adicionales de diclorometano. El efluente total se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en hexano para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros (1,23 g), p. f. 104-106°C.

MS [(+) ESI, m/z]: 307 [M+H]⁺.

Anal. Calc. para C₁₆H₁₃F₃N₂O: C 62,74, H 4,24, N 9,15, F 18,61.

Obtenido: C 62,73, H 4,20, N 9,11, F 18,26.

Etapa C

10,11-dihidro-5-metil-dibenzo[b,e][1,4]diazepina

La 1-(10,11-dihidro-5-metil-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-2,2,2-trifluoroetanona de la Etapa B (1,0 g) en etanol (25 ml) se trató con hidróxido sódico 1 N (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante cinco horas, se enfrió, se eliminaron todos los volátiles al vacío y el residuo se disgregó con agua. El sólido resultante se filtró, se redisolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución a través de una columna corta de Magnesol[®] que se eluyó con varios volúmenes adicionales de diclorometano. El efluente total se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco desvaído (0,65 g), p.f. 115-117°C.

MS [(+) ESI, m/z]: 211 [M+H]⁺.

Anal. Calc. para C₁₄H₁₄N₂: C 79,97, H 6,71, N 13,32. Obtenido: C 80,05, H 6,47, N 12,93.

ES 2 294 130 T3

Etapa D

(4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-5-metil-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-metanona

5 Una disolución de 10,11-dihidro-5-metil-dibenzo[b,e][1,4]diazepina de la Etapa C (0,42 g) en diclorometano (10 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (0,29 g) se trató con cloruro de 4-ciclohexilbenzoilo (0,50 g). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución a través de una columna corta de Magnesol®
10 que se eluyó con varios volúmenes adicionales de diclorometano. La evaporación de todos los volátiles dio un residuo brillante que se disgregó con éter dietílico anhidro para proporcionar un sólido cristalino blanco desvaído (0,66 g), p.f. 111-112°C.

MS [(+) ESI, m/z]: 397 [M+H]⁺.

15 Anal. Calc. para C₂₇H₂₈N₂O: C 81,78, H 7,12, N 7,06. Obtenido: C 81,53, H 7,36, N 6,93.

Ejemplo 7

20 *(4-ciclohexil-fenil)-(4H-10H-3a,5,9-triaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona*

Etapa A

Éster metílico del ácido 2-clorometil-piridina-3-carboxílico

25 Una solución de 2-metilnicotinato de metilo (20,0 g, 0,132 moles) y ácido tricloroisocianúrico (46,0 g, 0,198 moles) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó a continuación con carbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (11,2 g), que se utilizó como tal en la etapa siguiente.
30

Etapa B

Éster metílico del ácido 2-(2-formil-pirrol-1-il-metil)-piridina-3-carboxílico

35 A una suspensión de hidruro sódico (5,8 g, 0,12 moles), en N,N-dimetilformamida anhidra (25 ml) se añadió lentamente bajo nitrógeno una solución de pirrol 2-carboxaldehído (10,5 g, 0,11 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió a continuación a 5°C y se añadió lentamente éster metílico del ácido 2-clorometil-piridina-3-carboxílico de la Etapa A, manteniéndose
40 la temperatura a 20°C o inferior. Una vez se completó la adición, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (250 ml). Se lavó la solución con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a continuación al vacío dejando un sólido cristalino oscuro (23,4 g), que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino marrón claro (13,75 g),
45 p.f. 91-93°C.

Etapa C

50 *Éster bencílico del ácido [3-(2-formil-pirrol-1-il-metil)-piridin-2-il]-carbámico*

A una solución agitada del éster metílico del ácido 2-(2-formil-pirrol-1-il-metil)-piridina-3-carboxílico de la Etapa B (13,65 g, 55,9 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido sódico (2,2 g, 55,9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas, y a continuación se eliminó el disolvente al vacío. Una parte del
55 sólido amarillo residual (5 g) se puso en suspensión en una mezcla de alcohol bencílico (20 ml) y benceno (30 ml). Se añadió azida de difenilfosforilo (6,54 g, 1,2 equiv.) y la reacción se calentó lentamente a reflujo. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, la mezcla se enfrió y se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino marrón claro (4,4 g), p.f. 109-111°C.

60

Etapa D

9,10-dihidro-4H-3a,5,9-triaza-benzo[f]azuleno

65 Una mezcla agitada del éster bencílico del ácido [3-(2-formil-pirrol-1-il-metil)-piridin-2-il]-carbámico de la Etapa C (1,0 g) en acetato de etilo (10 ml) que contenía 10% de paladio en carbón activo (10 mg), sulfato de magnesio (0,010 g) y 5 gotas de ácido acético se hidrogenó a la presión atmosférica hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto

ES 2 294 130 T3

en bruto (sólido cristalino blanco, 0,530 g) por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el producto del título como un sólido cristalino amarillo, p.f. 171-172°C.

Etapa E

5

(4-ciclohexil-fenil)-(4H,10H-3a,5,9-tiaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

10 Una mezcla de 9,10-dihidro-4H-3a,5,9-triaza-benzo[f]azuleno de la Etapa D (4,67 mmoles), cloruro de 4-ciclohexilbenzoílo (4,90 mmoles) y trietilamina (5,1 mmoles) en 1,2-dicloroetano se calentó a reflujo durante tres días bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente desde 5 hasta 20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,684 g), p.f. 150-152°C.

15 RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,2-1,4 (m, 6H), 1,6-1,8 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 5,9 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (d, 1H).

MS [(+)APCI, m/z]: 372 [M+H]⁺.

20

Anal. Calc. para C₂₄H₂₅N₃O: C 77,60, H 6,78, N 11,31. Obtenido: C 76,65, H 6,83, N 11,16.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

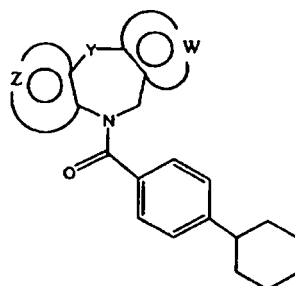
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

5

10

15



(I)

20 en la que:

Y es un resto seleccionado de entre NR o $-(CH_2)_n$;

en la que R es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) y n es 1;

25



30

representa (1) un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, independientemente de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, ciano, CF_3 , hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilo; carboxi, $-CONH_2$, $-CONH$ [alquilo (C_1-C_6)], y $-CON$ [alquilo (C_1-C_6)] $_2$; o (2) un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 6 elementos que tiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por alquilo (C_1-C_6), halógeno o alcoxi (C_1-C_6);

35



40

representa (1) un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, independientemente, de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, ciano, CF_3 , hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilo; carboxi, $-CONH_2$, $-CONH$ [alquilo (C_1-C_6)], y $-CON$ [alquilo (C_1-C_6)] $_2$;

45

(2) un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 elementos que tiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o halógeno; o (3) un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 6 elementos que tiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por alquilo (C_1-C_6), halógeno, o alcoxi (C_1-C_6);

50

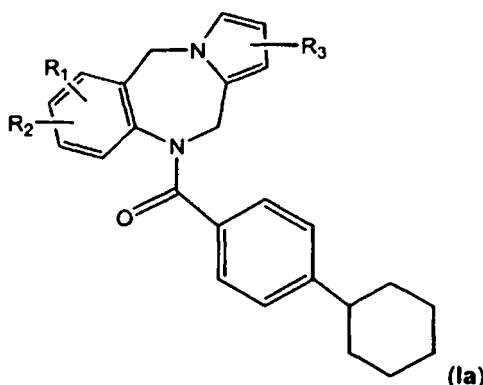
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (Ia):

55

60

65



(Ia)

ES 2 294 130 T3

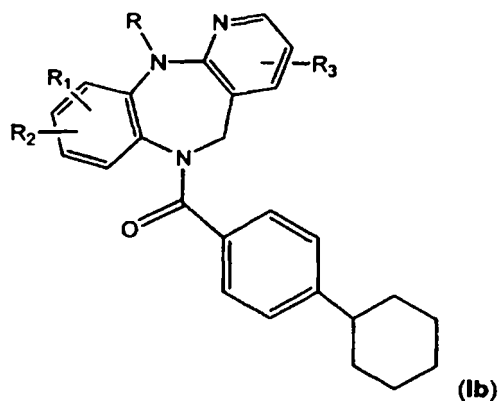
en la que:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, OH, alcoxi C₁-C₆, o (alcoxi C₁-C₆) carbonilo; carboxi, -CONH₂, -CONH[alquilo C₁-C₆], -CON[alquilo C₁-C₆]₂; y

R₃ se selecciona de entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (Ib):



en la que:

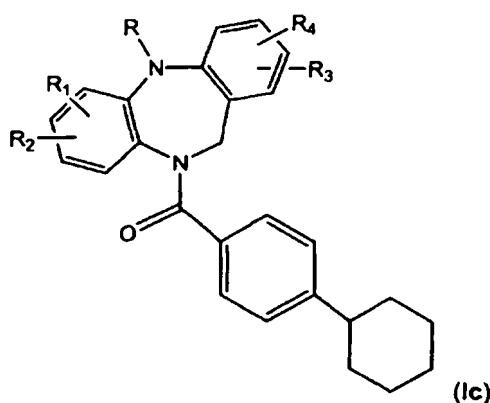
R es H o alquilo C₁-C₆;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, OH, alcoxi C₁-C₆, o (alcoxi C₁-C₆) carbonilo; carboxi, -CONH₂, -CONH[alquilo C₁-C₆], -CON[alquilo C₁-C₆]₂; y

R₃ se selecciona de entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (Ic)



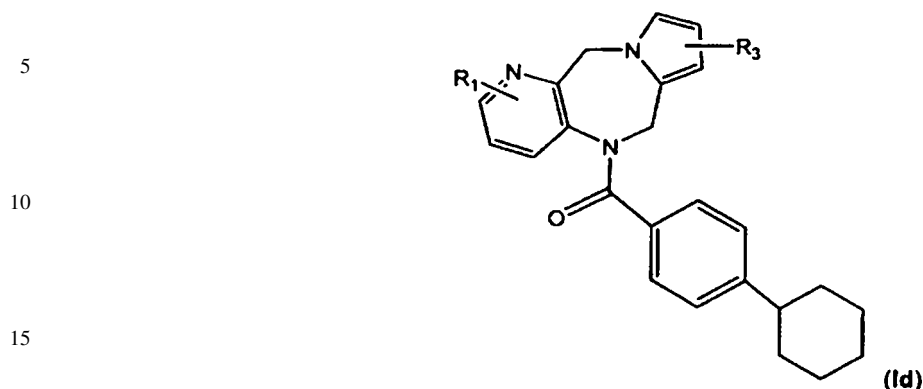
en la que:

R es H o alquilo C₁-C₆; y

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, OH, alcoxi C₁-C₆, o (alcoxi C₁-C₆) carbonilo; carboxi, -CONH₂, -CONH[alquilo C₁-C₆], -CON[alquilo C₁-C₆]₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (Id):



en la que:

20 R₁ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆; y

R₃ se selecciona de entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, que es la 10-(4-ciclohexil-benzoil)-10,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepina.

30 7. Compuesto según la reivindicación 1, que es la (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-il)-metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, que es la (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-11-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5] benzodiazepin-6-il)-metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 9. Compuesto según la reivindicación 1, que es la (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-11-etil-5H-pirido[2,3-b][1,5] benzodiazepin-6-il)-metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 10. Compuesto según la reivindicación 1, que es la (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-metanona.

11. Compuesto según la reivindicación 1, que es la (4-ciclohexil-fenil)-(5,11-dihidro-5-metil-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10-il)-metanona.

45 12. Compuesto según la reivindicación 1, que es la (4-ciclohexil-fenil)-(4H,10H-3a,5,9-triaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a tratar los trastornos que se remedian o se alivian mediante la actividad del agonista de vasopresina en un mamífero.

14. Utilización de la reivindicación 13, en la que el trastorno que se remedia o se alivia mediante la actividad del agonista de vasopresina se selecciona de entre el grupo constituido por diabetes insípida, micción involuntaria nocturna, nicturia, incontinencia urinaria o trastornos de hemorragia y coagulación.

55 15. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a provocar el retraso temporal de la micción en un mamífero.

60 16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.