



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 471**

51 Int. Cl.:
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 307/91 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05724568 .0**
96 Fecha de presentación : **08.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1730140**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Antagonistas de receptores de opioides.**

30 Prioridad: **12.03.2004 EP 04380057**
15.03.2004 US 553187 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Broughton, Howard, Barff;**
Díaz Buezo, Nuria;
Mitch, Charles, Howard y
Pedregal-Tercero, Concepción

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 308 471 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

Antagonistas de receptores de opioides.

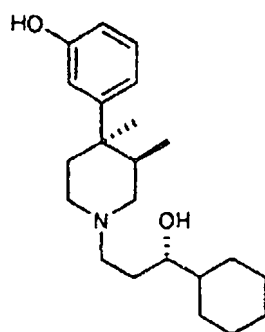
5 La presente invención se encuentra en el campo de la química médica. La invención se refiere, específicamente a compuestos útiles como antagonistas de opioides, procedimientos de tratamiento, procedimientos de uso y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes

10 Normalmente se han comunicado tres tipos de receptores de opioides, los receptores mu, kappa y delta. Pruebas recientes apuntan a que las interacciones entre combinaciones diméricas de los receptores, los receptores mu, kappa y/o delta (denominadas heterodímeros) también contribuyen a la actividad opioide. Los receptores de opioides y su regulación normal, o falta de la misma, se ha implicado en estados de enfermedad, incluidos síndrome del intestino irritable, náuseas, vómitos, dermatosis prurítica, depresión, adicción al tabaco y al alcohol, disfunción sexual, ictus y traumatismos en animales. Por tanto, no es sorprendente que se haya demostrado que la capacidad para unirse antagonísticamente a los receptores de opioides produce efectos atenuantes, preventivos y/o terapéuticos en animales, incluidos seres humanos afectados por uno o más de estos estados de enfermedad.

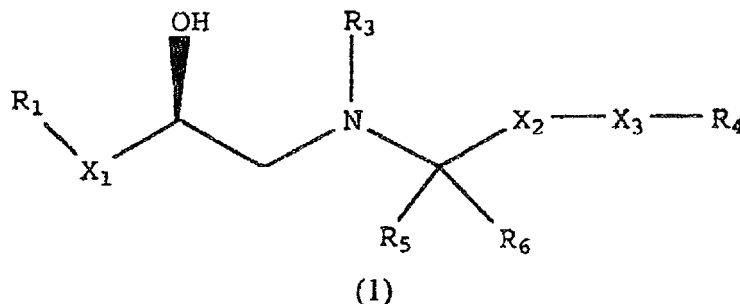
20 Más recientemente, se ha encontrado que ciertos antagonistas de los receptores de opioides incrementan el consumo de energía metabólica y la reducción de peso en ratas obesas al tiempo que se mantiene la masa muscular. Estos hallazgos indican que un antagonista eficaz de opioides puede ser útil en la prevención, tratamiento y/o mejora del efecto de la obesidad. Considerando el porcentaje de la población que es obesa en las sociedades occidentales y los costes indirectos asociados con el tratamiento de los efectos y los síntomas de la obesidad y enfermedades relacionadas, no se puede exagerar la importancia de estos hallazgos.

30 Aunque se han descrito muchos antagonistas de opioides, continúa la búsqueda de antagonistas alternativos y/o mejorados o más eficaces que tengan un beneficio global para el paciente con pocos o ningún efecto secundario. La patente de EE.UU. n° 4.891.379 ha descrito antagonistas de opioides de fenilpiperidina útiles para el tratamiento de la diabetes y la obesidad. En particular, la patente de EE.UU. 4.891.379 ha descrito el compuesto LY 255583 representado por la estructura



La patente de EE.UU. n° 6.140.352 describe el compuesto de fórmula

Fórmula 1



65 en la que las variables X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se describe en dicho documento, como agonistas del receptor beta adrenérgico útil para el tratamiento de la diabetes y la obesidad. El documento EP 569802 describe derivados de santeño con afinidad por los receptores kappa.

ES 2 308 471 T3

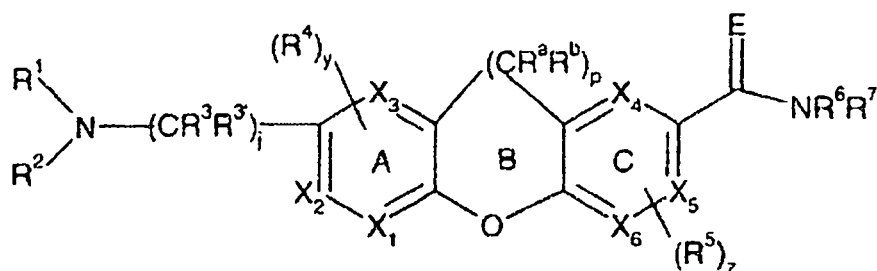
Con independencia de estas y otras descripciones de compuestos útiles como antagonistas de receptores de opioides, o útiles para el tratamiento de la obesidad y/o la diabetes mediante otros mecanismos, sigue habiendo una necesidad médica no satisfecha por un tratamiento seguro, eficaz y/o alternativo o profilaxis de enfermedades asociadas con los receptores de opioides, particularmente la obesidad y enfermedades relacionadas.

5

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)

10



20

(I)

25

j es 1 ó 2;

y es 0, 1 ó 2; y z es 0, 1 ó 2;

30

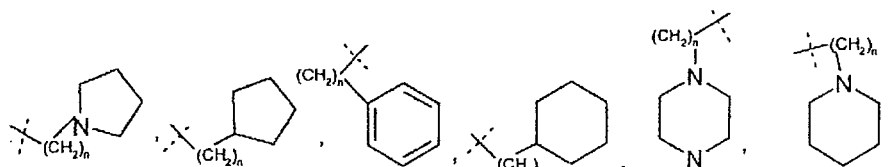
p es 0, 1 ó 2;

en la que E es O o NH; y en la que cada uno de X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ o X₆ es C, CH o N; con la condición de que dada uno de los anillos A o C no tenga más de 2 átomos de nitrógeno; y con la condición de que el Anillo B tiene 0 ó 1 dobles enlaces excluidos los enlaces tautoméricos de los anillos A y C;

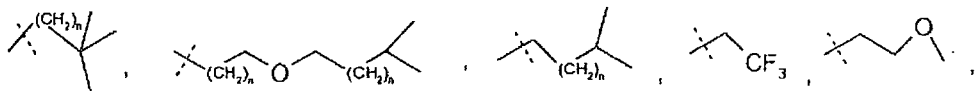
35

R¹ y R² se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpentilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo,

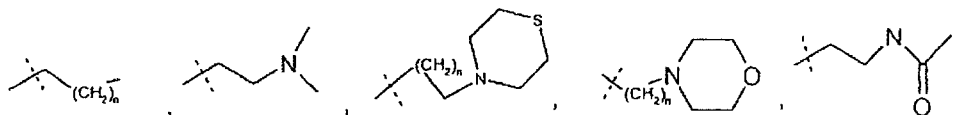
40



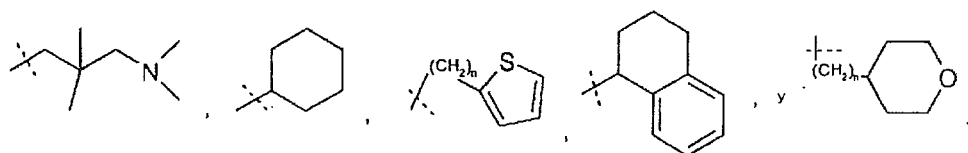
45



50



55



65

ES 2 308 471 T3

y en la que R¹ y R² pueden combinar opcionalmente entre sí para formar un heterociclo que contiene nitrógeno con 4, 5, 6 ó 7 miembros, en el que el heterociclo que contiene nitrógeno puede además tener sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈C(O), alquilo C₁-C₈CO(O), halo, haloalquilo C₁-C₈;

R³ y R^{3'} se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, arilo, alquilcicloalquilo C₁-C₈ y alquilarilo C₁-C₈;

R^a y R^b se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁-C₃ o se combinan con sus respectivos átomos de carbono para formar el diradical vinilo -CH=CH-;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈, fenilo, arilo, alquilarilo C₁-C₈, (CH₂)_mNSO₂ alquilo C₁-C₈, (CH₂)_mNSO₂ fenilo, (CH₂)_mNSO₂ arilo, -C(O)alquilo C₁-C₈ y C(O)O alquilo C₁-C₈; en la que cada R⁴ y R⁵ están unidos a sus anillos respectivos sólo en los átomos de carbono; en la que m es 1 ó 2; y n es 1, 2 ó 3.

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -C(O)alquilo C₁-C₈, SO₂ alquilo C₁-C₈, SO₂ alquilarilo C₁-C₈, SO₂ alquilheterocíclico C₁-C₈, arilo, alquilarilo C₁-C₈, cicloalcano C₃-C₇, alquilcicloalcano C₁-C₆, (CH₂)_nC(O)OR⁸, (CH₂)_nC(O)R⁸, (CH₂)_nC(O)R⁸, (CH₂)_mC(O)NR⁸R⁸ y (CH₂)_mNSO₂R⁸; en la que cada uno de los grupos alquilo, alqueno y arilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco grupos seleccionados de forma independiente de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-C₈; y en la que R⁶ y R⁷ pueden combinarse de forma independiente entre sí y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 ó 7 miembros, donde el heterociclo que contiene nitrógeno puede, opcionalmente, tener sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-C₈;

R⁸ se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, fenilo, bencilo y alquilarilo C₅-C₈; o un compuesto seleccionado de amida de ácido 8-ciclooctilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-cicloheptilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; sal de trifluoroacetato de amida del ácido 8-[(cicloheptilmetil-amino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-[[ciclopropilmetil-(3-metil-butyl)-amino]metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-(2-fenil-azepan-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-(2-bencil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-hexilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico, amida del ácido 8-[(3-etoxi-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico, amida del ácido 8-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico, amida del ácido 8-[(3-metoxi-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-hexilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico, o una sal, solvato, tautómero, enantiómero, racemato diaestereómero, o mezcla de sus diaestereómeros farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, la adicción al tabaco, la adicción al alcohol, el abuso de sustancias o la sobredosis de drogas.

La presente invención también proporciona un procedimiento no terapéutico de supresión del apetito, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para la supresión del apetito.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "paciente" incluye animales humanos y no humanos, tales como animales de compañía (perros y gatos, y similares) y ganado.

ES 2 308 471 T3

El paciente preferido para tratamiento, mejora y/o prevención de la obesidad y enfermedades relacionadas es un ser humano. Los términos “que trata” y “tratar”, como se usan en la presente memoria descriptiva, incluyen sus significados generalmente aceptados, por ejemplo prevención, prohibición, restricción, alivio, mejora, retraso, detención o inversión de la progresión o la gravedad de una afección patológica, o secuelas de la misma, descrita en la presente memoria descriptiva.

Los términos “que mejora” “que previene”, “prevención de”, “profilaxis”, “profiláctico” y “prevenir” se usan en la presente memoria descriptiva de forma intercambiable y se refieren a la reducción de la gravedad de la obesidad y enfermedades relacionadas y los síntomas asociados con ellas, en un paciente afectado por la misma o la reducción de la probabilidad de que un receptor de un compuesto de fórmula I se vea afectado o desarrolle alguna de las afecciones patológicas i secuelas de las mismas descritas en la presente memoria descriptiva.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “cantidad eficaz” es sinónimo de “dosis eficaz” y quiere decir una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente en una o más administraciones para prevenir, mejorar o tratar una afección, o los efectos perjudiciales de la misma, descrita en la presente memoria descriptiva, o una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para antagonizar los receptores de opioides para alcanzar los objetivos de la invención.

En la presente memoria descriptiva, el término “farmacéuticamente aceptable” se usa como adjetivo y significa considerablemente no perjudicial para el paciente receptor.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “ingrediente activo” significa un compuesto de fórmula I o una combinación de compuestos de fórmula I o una combinación de un compuesto de fórmula I y un co-antagonista del receptor de opioide o una combinación de un compuesto de fórmula I y otro agentes eficaz anti-obesidad, de pérdida de peso o antidiabético.

Con el término “formulación”, como en formulación farmacéutica o “composición farmacéutica”, se pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo (como se ha definido en lo que antecede) y el(los) ingrediente(s) inerte(s) que forman el transportador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición eficaz formada mezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéutico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también abarcan un compuesto de la fórmula I y un co-antagonista farmacéuticamente aceptable de los receptores de opioides útil para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad o enfermedades relacionadas.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “enfermedades relacionadas” se refiere a dichos síntomas, enfermedades o afecciones causadas por, exacerbadas por, inducidas por, o complementarias a la afección de ser obeso. Tales enfermedades, afecciones y/o síntomas incluyen, entre otros, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones de la diabetes, retinopatía diabética, trastornos sexuales/de la reproducción, depresión (particularmente la inducida por la conciencia y pérdida de autoestima asociadas con la obesidad), ansiedad, crisis epilépticas, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, ictus, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hiperlipoproteí-nemia.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, “otros agentes” aprobados para el tratamiento de la obesidad y/o enfermedades relacionadas, o útiles para la pérdida de peso y/o la supresión del apetito incluyen, entre otros, Xenical®, Meridia®, Lipitor®, Crestor®, Pravachol®, Zetia®, antagonistas del receptor cannabinoide y otros antagonistas del receptor de opioides.

El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inertes en la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para dar un medido dentro del cual efectuar la reacción deseada.

El término “disolvente mutuo” significa un disolvente que se usa para disolver suficientemente dos o más componentes de una reacción o mezcla por separado antes de la reacción o mezcla, que es un disolvente común a más de un reactivo o componente de una mezcla.

El término “heterociclo que contiene nitrógeno” se refiere a un monociclo que es un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno además de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo, o una combinación de 1 átomo de nitrógeno y 1 ó 2 átomos seleccionados de oxígeno y azufre además del número adecuado de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo. Un heterociclo que contiene nitrógeno, como se usa en el presente documento, puede tener 0, 1, 2 ó 3 dobles enlaces.

Un heterociclo que contiene nitrógeno puede estar unido o condensado con un anillo existente sustituyente, de modo que se forma un sistema de anillo bicíclico o tricíclico. No obstante, el resultado directo de la formación de un heterociclo que contiene nitrógeno mediante la unión de dos grupos y el átomo de nitrógeno al que están unidos es formar un monociclo.

ES 2 308 471 T3

El término “alquilo C₁-C₈” o “alquilo C₁₋₈” se refiere e induce todos los grupos, isómeros estructurales y/u homólogos de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Cuando el término alquilo C₁-C₈ precede o es prefijo de otro grupo, el término alquilo C₁-C₈ sólo limita el número de átomos de carbono en el componente alquilo. Por ejemplo, alquilarilo C₁-C₈ significa un grupo arilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₈ sustituyente de modo que el número de átomos de carbono en el grupo alquilarilo C₁-C₈ es eficazmente el número de átomos de carbono en el grupo arilo más el número de átomos de carbono en el grupo alquilo C₁-C₈. De igual forma, el término “alquilocicloalquilo C₁-C₈” se refiere a un grupo cicloalcanos que tiene un alquilo C₁-C₈ sustituyente y en el que la totalidad del grupo alquilocicloalcano C₁-C₈ puede, en sí mismo, ser un sustituyente unido en el grupo alquilo p el grupo cicloalquilo a un sustrato. La definición y uso se aplican igualmente a otros homólogos de C₁-C₈, tales como, por ejemplo, C₁-C₇, C₁-C₆, etc.

El término “cicloalcanos” o “cicloalquilo” significa cicloalcanos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, es decir de ciclopropano a ciclooctano.

El término “hal” o “halo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un halógeno que incluye yodo, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos “alquencilo” se refiere a átomos de carbono lineales o ramificados que tienen 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos “alquinitilo” se refiere a átomos de carbono lineales o ramificados que tienen 1 ó 2 triples enlaces carbono-carbono.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alcoxi” se refiere al grupo “O-alquilo”, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “arilo” se refiere a compuestos o grupos que tienen la disposición electrónica de Huckel $4n + 2i$, e incluye fenilo, bencilo, naftilo, pero excluye a los carbazoles y otras estructuras de anillo tricíclico condensado.

Un experto en la técnica entiende que cuando un sustituyente está ausente, está indicado un átomo de hidrógeno para alcanzar la valencia requerida a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, si y es o, R⁴ está ausente, y todas las posiciones aplicables en el anillo tienen átomos de hidrógeno para alcanzar la valencia requerida para los átomos en el anillo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “grupo protector” se refiere a grupos útiles para enmascarar los centros reactivos en una molécula para potenciar la reactividad de otro grupo o para permitir la reacción en otro punto o puntos deseados, tras lo cual el grupo protector puede eliminarse. Normalmente, los grupos protectores se usan para proteger o enmascarar grupos, incluidos, entre otros, -OH, -NH y -COOH. Un experto en la técnica conoce grupos protectores adecuados y se describen en Organic Synthesis, 3ª edición, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds.; John Wiley y Sons, New York, 1999.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “solvato” es una forma del compuesto de la invención en la que se han formado un cristal o cristales de un compuesto de la invención a partir de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de fórmula I y un disolvente. Entre los disolventes de la solvatación típicos se incluyen por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

En esos casos en los que un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, se pueden formar varias sales que son más hidrosolubles y/o más fisiológicamente adecuadas que el compuesto parental. Sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las sales alcalinas y alcalino térreas tales como de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales se preparan convenientemente a partir del ácido libre mediante el tratamiento del ácido en solución con una base o la exposición del ácido a una resina de intercambio iónico.

Incluidas en la definición de sales farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención, por ejemplo cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina, derivados de bases nitrogenadas de suficiente basicidad como para formar sales con los compuestos de esta invención (véase, por ejemplo, S. M. Serge, y col., “Pharmaceutical Salts,” J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Además, el(los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la invención pueden hacerse reaccionar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados para formar sales tales como acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromhidrato, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodhidrato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, sulfito, sulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano sulfonato y valerato.

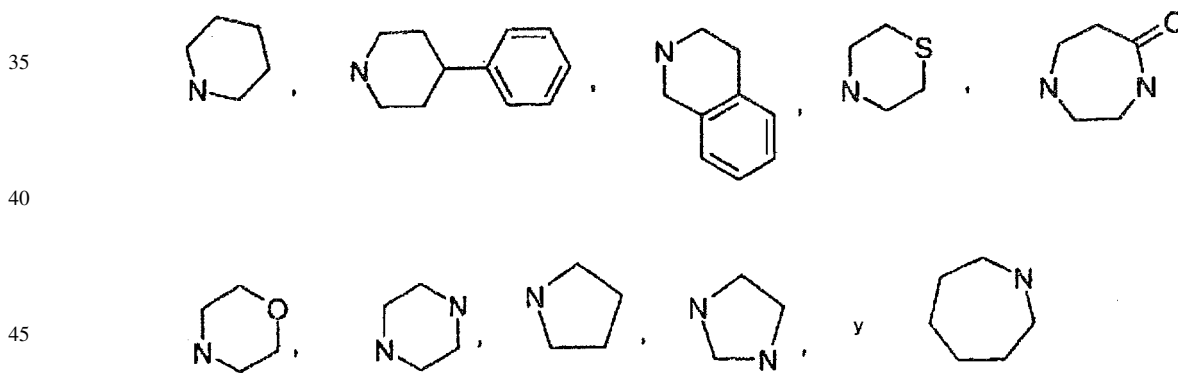
Un compuesto de la invención, como se ilustra en la fórmula 1, se puede producir en forma de uno cualquiera de sus isómeros posicionales, isómeros estereoquímicos o regioisómeros, o formas canónicas o tautómeros, todos los cuales son objetos de esta invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales y, por tanto, pueden existir en formas ópticamente activas. Asimismo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alquénico, existe la posibilidad de formas cis y transisoméricas de los compuestos. Los isómeros R y S y mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas así como las mezclas de enantiómeros o isómeros cis y trans, se contemplan en esta invención. En un grupo sustituyentes, tal como un grupo alquilo, puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales. Se pretende que tales isómeros, así como las mezclas de los mismos, se incluyan en la invención. Si se desea un estereoisómero concreto, se puede preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica mediante el uso de reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y ya están resueltos o, como alternativa, mediante procedimientos que conducen a mezclas de los estereoisómeros y la posterior resolución por procedimientos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede hacer reaccionar con un enantiómero sencillo de algún otro compuesto, es decir un agente de resolución quiral. Esto cambia la forma racémica a una mezcla de estereoisómeros y diaestereómeros porque poseen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades y se pueden separar por medios convencionales, tales como cristalización.

Los compuestos de la presente invención han mostrado inhibición de los efectos orexigénicos y, por tanto, son útiles como supresores del apetito bien como monoterapia o junto con ejercicio y otros medicamentos eficaces supresores del apetito o para la pérdida de peso.

Formas preferidas de realización de la invención

Un compuesto de fórmula I existen, preferentemente, en forma de la base libre o de una sal farmacéuticamente aceptable. Más preferida es la sal clorhidrato, la sal bisulfato, la sal de mesilato o de ácido oxálico del compuesto de fórmula I.

También se prefieren los grupos de R¹ y R² que se combinan entre sí para formar un grupo seleccionado del grupo compuesto por



50 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo compuesto por halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₃, tioalquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₈, heterociclo C₄-C₈ o heterociclo alquilo C₁-C₄.

55 Grupos R³ y R^{3'} preferidos

Un R³ preferido es hidrógeno. Un grupo R^{3'} preferido se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, fenilo y bencilo. Más preferentemente, tanto R³ y R^{3'} son hidrógeno.

60 Grupos R⁴ preferidos

Un grupo R⁴ preferido se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₅, haloalquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, fenilo, alquilfenilo C₁-C₅, alquilocicloalquilo C₁-C₅ y tioalquilo C₁-C₅. Más preferido es el grupo R⁴ seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y bencilo. Más preferido es el grupo R⁴ seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y bencilo.

ES 2 308 471 T3

Aunque los grupos R⁴ y R⁵ pueden existir en forma de múltiples sustituyentes en sus respectivos sustratos de anillo, una forma de realización preferida de la invención implica compuestos en los que cada uno de R⁴ y R⁵ están ausentes de forma independiente, o sustituidos por separado en sus respectivos sustratos de anillo.

5 Grupos R^a y R^b preferidos

Preferentemente, R^a y R^b son, cada uno, hidrógeno o se combinan para formar el diradical vinílico CH=CH cuando p es 2.

10

Grupos R⁵ preferidos

15 Un grupo R⁵ preferido se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₅, haloalquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, fenilo, alquilfenilo C₁-C₅, alquilocicloalquilo C₁-C₅ y tioalquilo C₁-C₅. Más preferido es el grupo R⁵ seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, tiometilo, fenilo y bencilo. Un grupo R⁵ más preferido se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y bencilo.

20

Grupos R⁶ y R⁷ preferidos

Se prefieren los grupos R⁶ y R⁷ seleccionados de forma independiente del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, pentilo, isopropilo, fenilo y bencilo.

25

También se prefieren los compuestos de fórmula I en los que R⁶ y R⁷ se combinan independientemente entre sí y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 ó 7 miembros, en el que el heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente tiene sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈C(O), alquilo C₁-C₈CO(O), hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, halo y haloalquilo.

30

Más preferidos son los compuestos de la invención, en los que R⁶ y R⁷ son, ambos, hidrógeno.

35 Grupo R preferido

Un grupo E más preferido es un átomo de oxígeno (O).

40 Anillo A preferido

Un anillo A preferido es un anillo fenilo o un anillo piridina.

45 Anillo B preferido

Un anillo B preferido es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. También es preferido un anillo B (anillo B) en el que (CR^aR^b)_p equivale a CH=CH.

50

Anillo C preferido

Un anillo C preferido es un anillo fenilo, un anillo de pirazina, un anillo de pirimidina o un anillo de piridina. Un anillo C más preferido es un anillo fenilo o un anillo piridina.

55

Valores preferidos para n, m y p

Un valor preferido para n es 1 ó 2.

60

Un valor preferido para m es 1 ó 2.

Un valor preferido para p es 2.

65 Un compuesto preferido de acuerdo con la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

ES 2 308 471 T3

Amida de ácido 8(isobutilamino-metil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(4-metil-pentilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

5 Amida de ácido 8-[(2-tiofen-2-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-pentilaminometil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

10 Amida de ácido 8-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[[2-tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

15 Amida de ácido 8-[(2-ciclopentil-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

20 Amida de ácido 8-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3-fenil-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

25 Amida de ácido 8-[[ciclohexilmetil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Sal de trifluoroacetato de amida de ácido 8-[[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

30 Amida de ácido 8-(3-fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-(3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-(2-fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

35 Amida de ácido 8-(2-fenil-piperidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Sal clorhidrato de amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

40 Sal de metanosulfonato de amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Sal dimetanosulfonato de amida de ácido 8-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

45 Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-dibenzofuran-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

50 Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-5-oxa-4-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2-carboxílico,

y

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-5-oxa-4-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2-carboxílico,

55

Preparación de compuestos de la invención

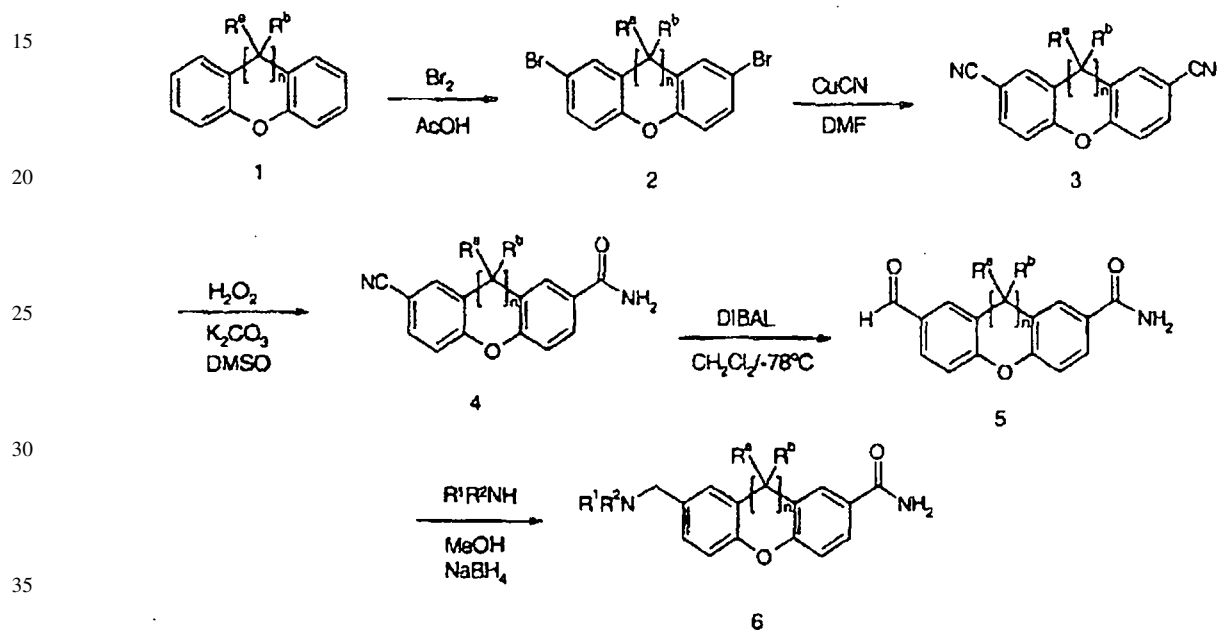
Se pueden preparar compuestos de fórmula I tal y como se describe en los siguientes esquemas y/o ejemplos o siguiendo una combinación de esquemas conocidos para el experto en la técnica para hacer fragmentos y combinaciones de los mismos. Compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de compuestos de la invención se conocen bien y, en la medida en la que no están disponibles comercialmente, se sintetizan con facilidad usando referencias específicas proporcionadas o mediante procedimientos estándar de uso habitual por los expertos ordinarios en la técnica y/o encontrados en los textos de referencia generales.

65 Más particularmente, los compuestos de la invención se producen de acuerdo con los esquemas 1 a 3 que se describen con detalle más adelante, o procedimientos análogos de los mismos. Estas reacciones a menudo se llevan a cabo siguiendo procedimientos, métodos conocidos o métodos análogos a los mismos. Ejemplos de tales procedimientos y/o métodos conocidos incluyen los descritos en los textos de referencia generales, tales como Comprehensive Orga-

nic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5ª Edición, Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, etc., y referencias citadas en ellos.

Compuestos de la presente invención normalmente se preparan a partir del correspondiente triciclo oxigenado dibenzo 1, que está dibromado para dar en regioisómero 2, que se muestra en el esquema 1.

Esquema 1

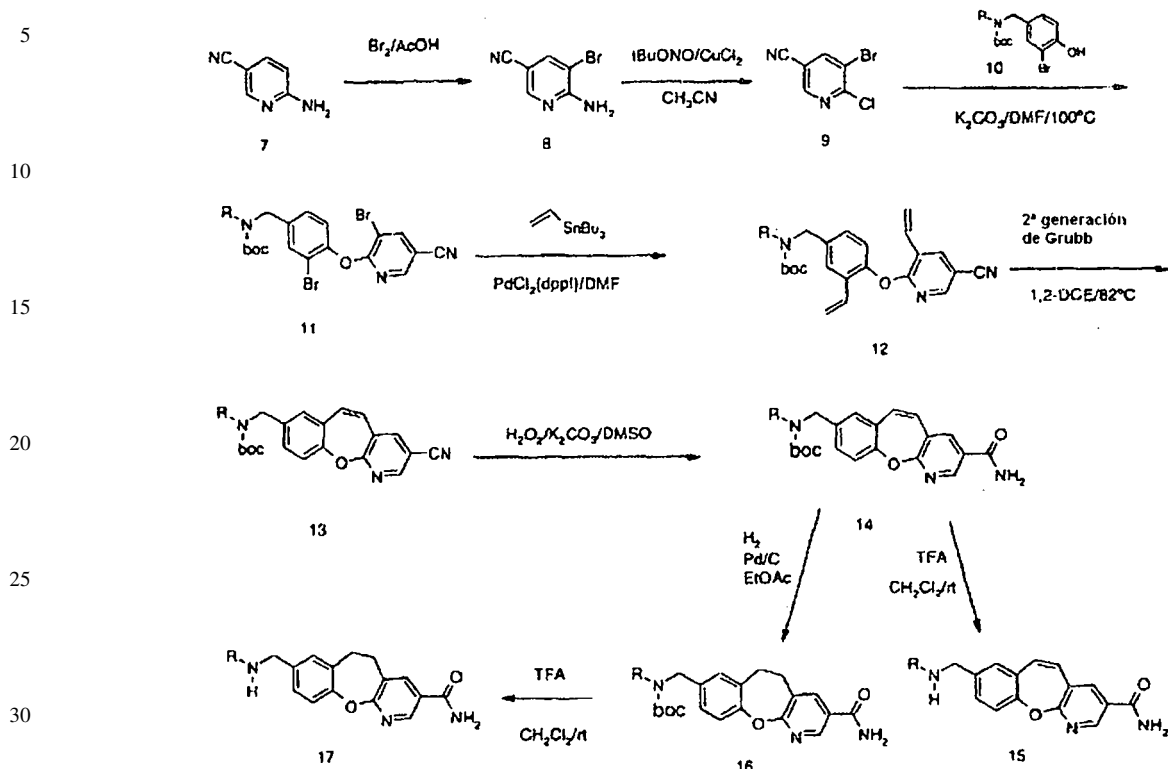


La reacción con cianuro de cobre da el análogo dinitrilo 3. La desimetrización se consigue mediante monooxidación en la carboxiamida 4. Preferentemente, para maximizar la desimetrización y minimizar la formación del compuesto de bis carboxiamida se utiliza un 50%, pero menos que el mol equivalente de reactivos, es decir H_2O_2/K_2CO_3 . La posterior transformación del nitrilo restante en un aldehído con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL[®]) da el compuesto 5. El compuesto 5, tras afinación reductora, da el producto deseado 6. En el esquema siguiente y/o en la sección experimental se proporcionan los detalles de los procedimientos específicos. El compuesto 6 se puede convertir en otros compuestos de la invención mediante la elaboración de la funcionalidad carboxiamida en grupos amida N-sustituidos o N,N-disustituidos usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica y con mínima experimentación o investigación.

Una vía sintética preferida para preparar compuestos de fórmula I, en los que el anillo C es piridina y el anillo central (B) es un anillo de siete miembros se muestra en el esquema 2.

ES 2 308 471 T3

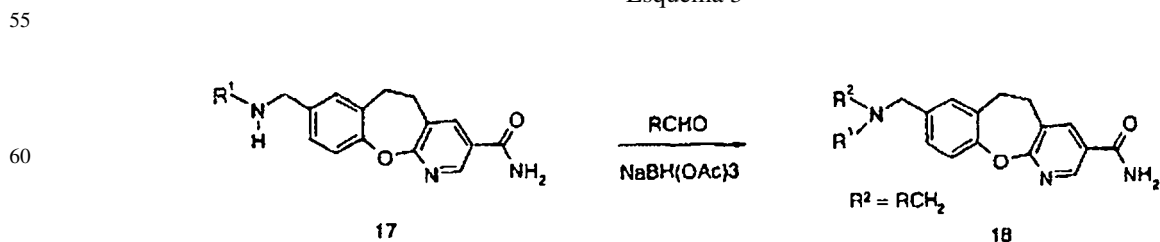
Esquema 2



35 De acuerdo con el esquema 2, el 6-amino nicotinonitrilo (7) se broma regioselectivamente en la posición 5 para dar el compuesto de bromo 8. La funcionalidad amina libre del compuesto 8 se convierte en el cloruro como en el compuesto 9. El compuesto 9 se acopla con la correspondiente amina protegida 3-bromo-4-hidroxibencílico, N-terc-butiloxicarbonilo (10), para dar el compuesto acoplado 11. El acoplamiento cruzado catalizado con paladio de 11 con estannato tributílico de vinilo da el compuesto arilvinilo 12 (véase Stille Coupling, Angew Chemie, Int. Ed. 25,508, (1986) y referencias relacionadas). El derivado divinílico 12 sufre una metátesis intramolecular que da el compuesto 13 (véase Grubbs second generation Tetrahedron 54, 4413, (1998) y referencias relacionadas en dicho documento). El compuesto 13 se hidroliza en condiciones básicas para dar la carboxiamida 14. Por ejemplo, el tratamiento con el compuesto 13 con peróxido de hidrógeno en presencia de una base tal como carbonato sódico en dimetilsulfóxido da el compuesto carboxiamida 14. A continuación, la carboxiamida se desprotege en la amina mediante reacción con, por ejemplo, ácido trifluoroacético en cloruro de metileno, preferentemente a temperatura ambiente para dar 15, un compuesto de la invención. La carboxiamida 14 se reduce en atmósfera de hidrógeno usando paladio sobre carbono como catalizador, para dar el compuesto 16. Después, el compuesto 16 se desprotege en la amina mediante reacción con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno, para dar 17, un compuesto de la invención.

50 Como alternativa, el compuesto 17 se utiliza para dar un compuesto disustituido de la invención, como se muestra en el esquema 3, a continuación.

Esquema 3

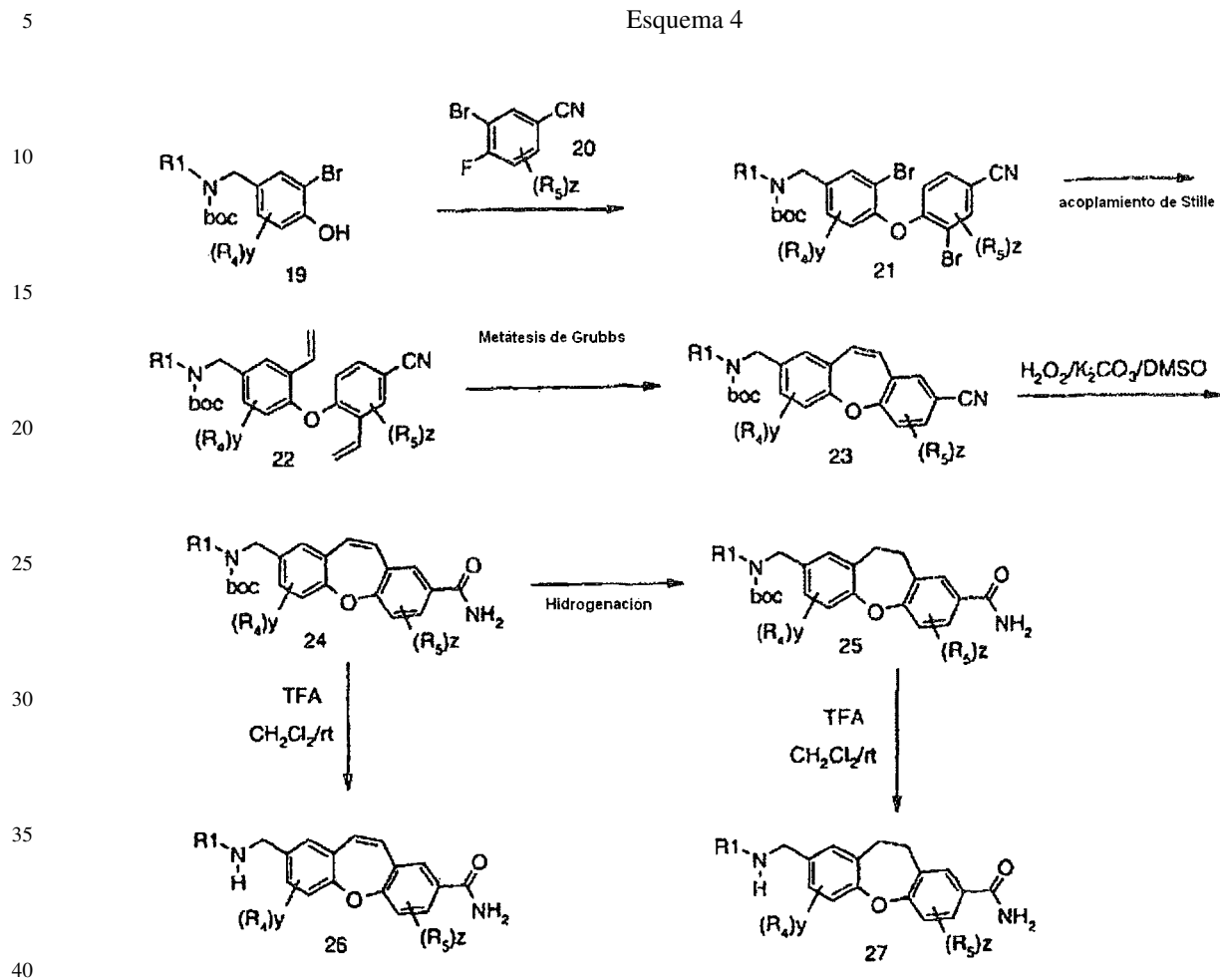


Como se muestra en el Esquema 3, el compuesto 17, tras afinación reductora, da la amina 18 (en la que ni R^1 ni R^2 es hidrógeno).

ES 2 308 471 T3

Los análogos sustituidos del compuesto 1 se pueden preparar siguiendo, por ejemplo, un esquema tal como el esquema 4.

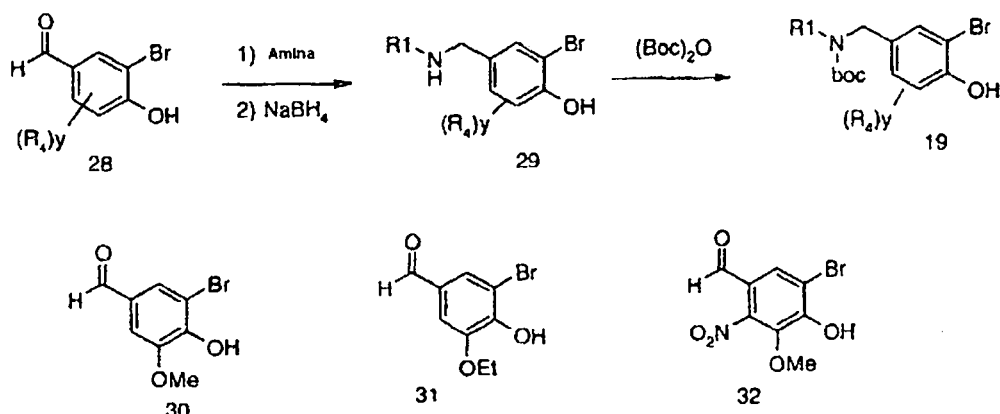
Esquema 4



Como se muestra en el esquema 4, un 2-bromoaminofenol amino protegido opcionalmente sustituido con Boc 19 se puede acoplar con un 3-bromo, 4-fluorobenzonitrilo 20 opcionalmente sustituido para dar el producto acoplado 21. La reacción de acoplamiento se consigue en condiciones de reacción básica tal y como se ha descrito anteriormente. El producto acoplado 21 se hace reaccionar con estannato tributílico de vinilo en condiciones de acoplamiento de Stille descritas anteriormente, para dar el compuesto vinílico 22. a continuación, el compuesto 22 se cierra en anillo usando el procedimiento de metátesis de Grubbs para dar el compuesto tricíclico 23. El grupo ciano del compuesto 23 se hidroliza en condiciones básicas tratadas anteriormente, para dar el compuesto carboxiamida 24. El compuesto carboxiamida 24 se reduce en el grupo alqueno para dar el compuesto reducido 25, que después se desprotege en el grupo boc para dar el compuesto 27. Como alternativa, la carboxiamida 24 se desprotege en el grupo amino para dar el compuesto alqueno 26. Un experto en la técnica sabe que el uso de un compuesto amina disustituido como material de partida en lugar del compuesto 19 resultaría siguiendo el protocolo anterior en el análogo de amina disustituido del compuesto 26 o 27.

Un ejemplo de un compuesto de fórmula 20 es 3-bromo-3,4,5-trifluorobenzonitrilo descrito en la solicitud de patente europea EP 85/114373. Los compuestos de fórmula 19 se pueden preparar mediante procedimientos conocidos para el experto en la técnica y pueden estar disponibles de fuentes comerciales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 19 se pueden preparar como se muestra en el esquema 6.

Esquema 6



Como se muestra en el Esquema 6, se puede preparar un compuesto de fórmula 19 comenzando con un hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido 28, que se amina en condiciones reductoras en la amina 29. La amina 19 se protege con boc para dar la amina 19 resultante. Ejemplos específicos del compuesto 28 opcionalmente sustituido incluyen los compuestos 30, 31 y 32, todos los cuales están disponibles de fuentes comerciales.

Procedimiento de uso de la invención

Como se ha indicado antes, los compuestos de la presente invención son útiles en el bloqueo del efecto de los agonistas en los receptores mu, kappa y/o delta. Como tal, la presente invención también proporciona un procedimiento para bloquear un receptor mu, kappa, delta o combinación de receptores (heterodímeros) en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una dosis bloqueante de receptores de un compuesto de fórmula I.

El término “dosis bloqueante del receptor”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa una cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para bloquear un receptor mu, kappa o delta, o una combinación de receptores (heterodímeros) de los mismos, tras la administración a un mamífero que requiere el bloqueo de un receptor mu, kappa o delta o una combinación de receptores (heterodímeros).

Los compuestos de fórmula I, o combinaciones de los mismos, son eficaces en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, las dosificaciones al día normalmente entrarán dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de humanos adultos, se prefiere el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg, en dosis únicas o divididas. No obstante, debe entenderse que la cantidad de compuesto administrada realmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la elección del compuesto a administrar, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida. Por tanto, con los intervalos de dosificación anteriores no se pretende limitar el alcance de la invención de ningún modo. Los compuestos se pueden administrar mediante varias vías, tales como las vías oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, intramuscular e intravenosa.

Se ha demostrado que diversas funciones fisiológicas son sujeto de influencia, o están influidas por, los receptores mu, Kappa o delta, o una combinación de receptores (heterodímeros) en el cerebro. Como tales, se cree que los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de tratar trastornos asociados con estos receptores o combinaciones de los mismos, tales como trastornos de la alimentación, sobredosis de opioides, depresión, tabaquismo, alcoholismo, disfunción sexual, shock, ictus, daño espinal y traumatismo cerebral. Como tal, la presente invención también proporciona procedimientos de tratar os trastornos anteriores mediante el bloqueo del efecto de los agonistas en los receptores mu, kappa, delta o sus combinaciones de receptores (heterodímeros).

Metodología del ensayo

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben una actividad significativa en un ensayo de unión a receptores de opioides, que mide la capacidad de los compuestos para bloquear los receptores mu, kappa, delta o una combinación de receptores (heterodímeros). La potencia antagonista funcional (K_b) de los compuestos de muestra se determinó usando el ensayo de unión a $GTP\gamma S$. Los ensayos funcionales basados en $GTP\gamma S$ proporcionan una medida *in vitro* de la actividad de los agonistas y los antagonistas de opioides. Los compuestos opioides de referencia o el compuesto de la prueba se incuban con homogeneizados de membrana a partir de células que expresan el receptor humano clonado mu, kappa o delta y se radiomarcán con $[35S]GTP\gamma S$. Si el compuesto activa el receptor de opioides se observa un incremento en la unión de $GTP\gamma S$ radiomarcado. De igual forma, so el compuesto exhibe actividad antagonista, interfiere en capacidad del agonista control para estimular la unión de $GTP\gamma S$. Estas pruebas proporcionan una medición *in vitro* de la actividad del compuesto en los receptores de opioides humanos.

Ensayo de unión a GTP- γ -S

Se desarrolló un formato de ensayo con GTP- γ -S basado en SPA basado en los formatos anteriores con opioides (Emmerson y col., J. Pharm Exp Ther 278,1121,1996; Horng y col., Society for Neuroscience Abstracts, 434.6, 2000) y muscarínicos (DeLapp y col., JPET 289, 946, 1999). Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. En placas de ensayo de 96 pocillos de fondo plano se añadieron cincuenta (50) ml de compuesto con GTP- γ -[35S], suspensión de membrana (20 microgramos/pocillo) y perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (1 mg/pocillo). A la solución de membrana se añadió GDP (200 mM) antes de la adición a las placas de ensayo. Las placas se sellaron e incubaron durante cuatro horas a temperatura ambiente, después se colocaron en un refrigerador durante la noche, para permitir el establecimiento de las perlas. La estabilidad de la señal a 4°C se determinó de 60 horas. Las placas se calentaron hasta la temperatura ambiente y se contaron en un contador de centelleo Wallac Microbeta. Para los ensayos con antagonistas, se añadieron agonistas específicos a las concentraciones siguientes: (MOR) DAMGO 1 micromolar, (DOR) DPDPE 30 nM, (KOR) U69593 300 nM. Los Kb se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (véase, Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22,3099, 1973). Los resultados obtenidos para una muestra de compuestos de la invención en el ensayo de unión con GTP- γ -S se muestran en la tabla 1, a continuación.

TABLA 1

Ejemplo nº	Kb (nM) mu	Kb (nM) kappa	Kb (nM) delta
1	1,2	6,1	11,0
2	12,0	29,8	
3	0,8	6,5	7,4
4	0,9	12,6	7,1
5	1,7	4,9	
6	0,7	4,4	10,3
12	0,7	2,2	2,1
13	4,0	12,1	14,4
14	0,6	8,6	7,0
17	2,1	25,7	26,7

Formulación

Preferentemente, un compuesto de la invención se presenta en forma de una formulación farmacéutica que comprende un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones contendrán de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 90,0 por ciento en peso del compuesto de la invención (Ingrediente activo). Como tal, la presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Al preparar las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezclará con un transportador o se diluirá con un transportador, o se introducirá en un transportador que puede estar en forma de cápsula, sello, papel u otro contenedor. Cuando el transportador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por tanto, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, emulsiones, soluciones, jarabes, suspensiones, aerosoles (en forma de medio sólido o líquido) y cápsulas de gelatina blandas y duras.

Entre los ejemplos de transportadores, excipientes y diluyentes adecuados se incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, goma tragacanto, gelatina, jarabe, celulosa metálica, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, agua y aceite mineral. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos bien conocidos en la técnica.

ES 2 308 471 T3

Para la administración oral, el ingrediente activo, un compuesto de esta invención puede mezclarse con transportadores y diluyentes, y moldearse en comprimidos o introducirse en cápsulas de gelatina.

Preferentemente, las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria, en la que cada dosificación contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, más normalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg del ingrediente activo. El término "forma dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, de modo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el transportador farmacéutico adecuado.

Con el fin de ilustrar más completamente la operación de esta invención se proporcionan los siguientes ejemplos de formulación. Los ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Las formulaciones pueden emplear como ingrediente activo cualquiera de los compuestos de la presente invención.

Formulación 1

Las cápsulas de gelatina dura se preparar usando los ingredientes siguientes:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	250	55
Almidón desecado	200	43
Estearato de magnesio	10	2

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

Formulación 2

Cápsulas que contienen, cada una de ellas, 20 mg de medicamento, se preparan del siguiente modo:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	20	10
Almidón	89	44.5
Celulosa microcristalina	89	44.5
Estearato de magnesio	2	1

El ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan pasan a través de un tamiz de 45 mesh de EE.UU. y se introducen en una cápsula de gelatina dura,

ES 2 308 471 T3

Formulación 3

Cápsulas que contienen, cada una de ellas, 100 mg de ingrediente activo, se preparan del siguiente modo:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	100	30
Monooleato de polioxietilen sorbitano	50mcg	0.02
Polvo de almidón	250	69,98

Los ingredientes anteriores se mezclan exhaustivamente y se introducen en una cápsula de gelatina vacía.

Formulación 4

Los comprimidos, que contienen, cada una de ellos, 10 mg de ingrediente activo, se preparan del siguiente modo:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	10	10
Almidón	45	45
Celulosa microcristalina	35	35
Polivinilpirrolidona (en solución al 10% en agua)	4	4
Almidón de carboximetil sódico	4,5	4,5
Estearato de magnesio	0,5	0,5
Talco	1	1

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de 45 mesh de EE.UU. y se mezclan exhaustivamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz n° 14 de EE.UU. El gránulo producido de este modo se seca a 50-60°C y se pasa a través de un tamiz de 18 mesh de EE.UU.. El almidón de carboximetil sódico, estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz n° 60 mesh de EE.UU. se añaden a los gránulos, que, después de mezclar, se comprimen en una máquina de formación de comprimidos para dar un comprimido de 100 mg de peso.

ES 2 308 471 T3

Formulación 5

Se puede preparar una fórmula para comprimidos usando los ingredientes siguientes:

5

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Porcentaje en peso (%)
Ingrediente activo	250	38
Celulosa microcristalina	400	60
Dióxido de silicio ahumado	10	1,5
Ácido esteárico	5	0,5

10

15

20

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos cada uno de ellos con un peso de 665 mg.

25

Formulación 6

Las suspensiones, cada una con 5 mg de medicamento por 5 ml de dosis, se preparan del siguiente modo:

30

Compuesto	Cantidad por 5 ml de suspensión (ml)
Ingrediente activo	5
Carboximetilcelulosa sódico	50
Jarabe	1,25
Solución de ácido benzoico	0,10
Sabor	c.v.
Color	c.v. c.s. para 5 ml
Agua	c.s. hasta 5 ml

35

40

45

50

El medicamento se pasa a través de un tamiz de 45 mesh de EE.UU. y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y jarabe para formar una pasta fina. La solución de ácido benzoico, el sabor y el color se diluyen con algo del agua y se añaden a la pasta con agitación. A continuación se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

55

60

65

ES 2 308 471 T3

Formulación 7

Se prepara una solución en aerosol que contiene los componentes siguientes:

Compuesto	Concentración en peso (porcentaje)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	29,75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	70,0

El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propelente 22, se enfría hasta -30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. A continuación, la cantidad requerida se introduce en un contenedor de acero inoxidable y se diluye más con la cantidad restante de propelente. A continuación, las unidades valvulares se incorporan al contenedor.

Ejemplos

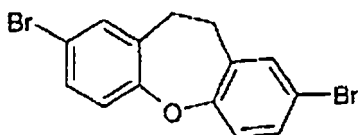
Los compuestos de la invención pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se describen en la presente memoria descriptiva o modificaciones conocidas de los mismos. A menos que se indique otra cosa, normalmente los reactivos están disponibles en los distribuidores químicos, incluidos los especializados en productos de química fina de uso limitado.

Ejemplo 1

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-10,11-dihidrobenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

Etapa 1

2,8-dibromo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina

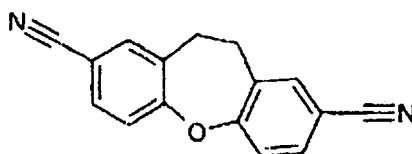


A una solución de (10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina* (2,79 g, 13,8 mmol) en AcOH (11 ml) añadir Br_2 2,0M (17,2 ml, 13,8 mmol) en AcOH. Agitar la mezcla a 55°C durante 4 horas. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y eliminar el disolvente a presión reducida: Disolver el producto bruto en CH_2Cl_2 y lavar con solución acuosa de NaHSO_3 . Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 . Eliminar el disolvente para obtener 4,9 g del compuesto del título (99%), que se usa en la siguiente etapa sin purificación.

$^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7,29-7,23 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 2H), 3,08 (s, 4H). $^{13}\text{C-RNM}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 155,9, 133,6, 133,2, 130,6, 122,9, 116,8, 30,9. * La síntesis de (10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina se describe en J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 1665.

Etapa 2

10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2,8-dicarbonitrilo



A una solución del producto intermedio anterior (4,9 g, 13,8 mmol) en DMF seco (120 ml) añadir CuCN (8,6 g, 96,8 mmol), calentar la mezcla a 160°C en atmósfera de N_2 durante la noche. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, añadir NH_4OH e introducir burbujas de aire durante 4 horas. Añadir agua fría ($0-25^{\circ}\text{C}$) y extraer con EtOAc, secar

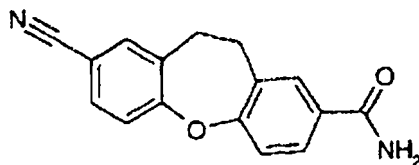
ES 2 308 471 T3

sobre Na₂SO₄. Eliminar el disolvente a presión reducida. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:hexano/EtOAc 4/1) para dar el compuesto del título (2,0 g, 59%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7,54-7,48 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,17 (s, 4H). ¹³CRMN (CDCl₃, 300 MHz): 158,0, 134,7, 132,5, 131,8, 122,2, 118,5, 107,5, 31,1.

Etapa 3

Amida de ácido 8-ciano-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

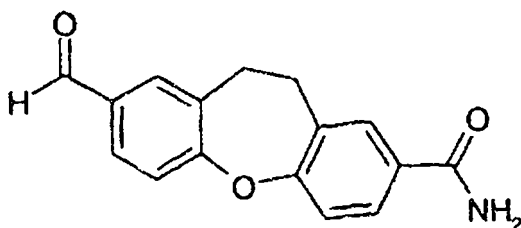


A una solución del producto intermedio anterior (2,0 g, 8,1 mmol) en DMSO seco (80 ml) añadir K₂CO₃ (562 mg, 4,06 mmol), enfriar la mezcla a 0°C y añadir gota a gota H₂O₂ al 33% (837 µl, 8,1 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Añadir agua fría (0-25°C) y extraer con EtOAc, secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y eliminar el disolvente a presión reducida. Purificar el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:EtOAc] 4/1) para obtener el compuesto del título (1,08 g, 48%).

¹H-RMN (MeOD, 300 MHz): 7,75-7,70 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 3,28 (m, 4H). ¹³C-RMN (MeOD, 300 MHz): 167,4, 159,4, 157,7, 135,6, 133,1, 132,2, 131,2, 130,7 (2C), 127,5, 122,5, 120,9, 118,9, 106,9, 30,8, 30,6.

Etapa 4

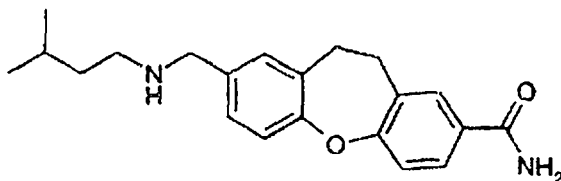
Amida de ácido 8-formilo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico



A una solución del producto intermedio de la etapa 3 (2,5 g, 9,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (320 ml) enfriada a -78°C y en atmósfera de N₂, añadir DIBAL 1,0M en tolueno (28,4 mmol). Dejar calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Enfriar la mezcla has a 0°C y añadir AcOH/H₂O. Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂ (x2). Combinar las capas orgánicas y secar sobre Na₂SO₄. Eliminar el disolvente y purificar mediante cromatografía ultrarrápida eluyente:EtOAc/hexano 3/1) para obtener el compuesto del título (1,75 g, 69%) ¹H-RMN (MeOD, 300 MHz): 9,91 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 4h), 7,37-7,26 (m, 2H), 3,21 (m, 4). ¹³C-RMN (MeOD, 300-MHz): 193,2, 162,6, 160,3, 134,4, 133,8, 133,2, 131,9, 131,3, 130,6, 128,8, 123,3, 122,4, 32,9, 32,8.

Etapa 5

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico



Combinar el producto intermedio de la etapa 4 (250 mg, 0,94 mmol) con 3-metilbutilamina (110 µl, 0,94 mmol), MeOH (12 ml) y tamices moleculares de 3A (1,5 g). Agitar a temperatura ambiente durante la noche. Añadir NaBH₄ (178 mg, 4,7 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar sobre celito con MeOH y eliminar el disolvente. Purificar usando cromatografía de intercambio iónico SCX para dar el compuesto del título (300 mg, 91%).

ES 2 308 471 T3

Mediante el procedimiento del ejemplo 1, usando los correspondientes reactivos, se prepararon los compuestos siguientes (ejemplos 2-20). El procedimiento de purificación depende de la estructura del ejemplo correspondiente.

Ejemplo	Nombre	Electronebulización EMM+1 ion	¹ H-RMN (300 MHz, CD3OD)
1	Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,	339	7,70-7,66 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,63-2,55 (m, 2H), 1,63-1,36 (m, 3H), 0,89 (d, 6H, J= 6,9 Hz)
2	Amida de ácido 8-(isobutilamino-metil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	325	7,73-7,69 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,17 (as, 4H), 2,44 (d, 2H, J= 6,8 Hz), 1,91-1,78 (m, 1H), 0,93 (d, 6H, J= 6,7 Hz).
3	Amida de ácido 8-[(4-metil-pentilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	353	7,75-7,70 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 3H), 0,92 (d, 6H, J= 6,7 Hz)
4	Amida de ácido 8-[(2-tiofen-2-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	379	7,64-7,59 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 5H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 4H), 2,95 (t, 2H, J= 7,6 Hz), 2,77 (t, 2H, J= 7,3 Hz)
5	Amida de ácido 8-pentilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	339	7,64-7,59 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,50-2,45 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J= 6,9 Hz)

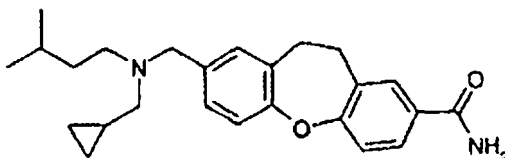
Ejemplo	Nombre	Electronebulización EMM+1 ion	¹ H-RMN (300 MHz, CD3OD)
6	Amida de ácido 8-hexilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	353	7,64-7,59 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 6H), 0,80 (t, 3H, J= 6,9 Hz)
7	Amida de ácido 8-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	365	7,63-7,59 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,30 (d, 2H, J= 6,8 Hz), 1,69-1,57 (m, 5H), - 1,46-1,35 (m, 1H), 1,27-1,09 (m, 3H), 0,87-0,75 (m, 2H)
8	Amida de ácido 8-ciclooctilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	379	7,63-7,59 (m, 2H), 7,12-7,01 (in, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,64-2,58 (m, 1 H), 1,76-1,31 (m, 14H).
9	Amida de ácido 8-cicloheptilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	365	7,63-7,59 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,60-2,51 (m, 1,H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,65-1,31 (m, 10H).
10	Sal de trifluoroacetato de amida de ácido 8-cicloheptilmetilamino)-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	379	7,64-7,59 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,30 (d, 2H, J= 6,5 Hz), 1,68-1,04 (m, 13H)

Ejemplo	Nombre	Electronebulización EMM+1 ion	¹ H-RMN (300 MHz, CD3OD)
12	Amida de ácido 8-[[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-1-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	381	7,75-7,71 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 4H), 3,41 (dd, 2H, J= 4,0 y 11,3 Hz), 3,73/s, 2H), 3,40 (dt, 2H, J= 1,6 y 11,7 Hz), 3,18 (as, 4H), 2,66-2,61 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 5H), 1,34-1,25 (m, 2H)
13	Amida de ácido 8-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	353	7,64-7,59 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,06 (as, 4H), 2,54-2,49 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).
14	Amida de ácido 8-[(2-ciclopentil-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	365	7,64-7,59 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,53-2,48 (m, 2H), 1,76-1,44 (m, 9H), 1,07-1,00 (m, 2H).
15	Amida de ácido 8-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	382	7,64-7,59 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,07 (as, 4H), 2,60 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 2,41 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 2,34-2,31 (m, 4H)
16	Amida de ácido 8-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	396	7,64-7,59 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,07 (as, 4H), 2,54 (t, 2H, J= 7,2 Hz), 2,37-1,27 (m, 6H), 1,68-1,58 (m, 2H)

Ejemplo	Nombre	Electronebulización EMM+1 ion	¹ H-RMN (300 MHz, CD3OD)
17	Amida de ácido 8-[(3-etoxi-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	355	7,62-7,58 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,39-3,32 (m, 4H), 3,02 (as, 4H), 2,57 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,05 (t, 3H, J= 7,2 Hz)
18	Amida de ácido 8-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	368	7,64-7,59 (m, 2H), 7,13-7,03 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,07 (as, 4H), 2,62-2,43 (m, 8H), 0,94 (t, 6H, J= 7,2 Hz).
19	Amida de ácido 8-[(3-metoxi-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	341	7,73-7,69 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,49 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,19 (as, 4H), 2,66 (t, 2H, J= 7,1 Hz), 1,83-1,74 (m, 2H)
20	Amida de ácido 8-[(3-fenil-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	387	7,72-7,69 (m, 2H), 7,24-7,05 (m, 9H), 3,65 (s, 2H), 3,11 (as, 4H), 2,63-2,54 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 2H)

Ejemplo 21

Amida de ácido 8-[[ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico



A una solución de la amina del ejemplo 1 (30 mg, 0,09 mmol) en MeOH-AcOH 5% (0,5 ml), añadir ciclopropano-carboxialdehído (0,18 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Añadir NaBH₃CN y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente dos horas. Añadir más aldehído (1,5 mmol) y agitar durante la noche. Purificar usando cromatografía de intercambio iónico SCX para dar el compuesto del título (22 mg). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 7,72-7,69 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,14 (as, 4H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,37 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 1,60-1,37 (m, 4H), 0,87 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 0,55-0,49 (m, 2H), 0,13-0,08 (m, 2H). Electronebulización MS Mi-1 ion = 393.

Mediante el procedimiento del ejemplo 21, usando los correspondientes reactivos, se prepararon los compuestos siguientes (ejemplos 22-23). El procedimiento de purificación depende de la estructura del ejemplo correspondiente.

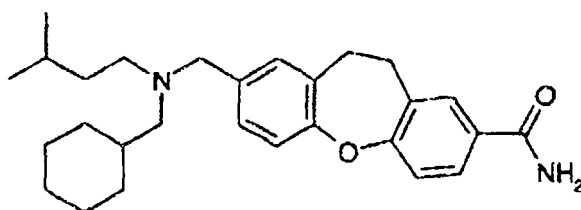
ES 2 308 471 T3

Ejemplo 22

Amida de ácido 8-[[ciclohexilmetil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

5

10



15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): 7,72-7,69 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,16-3,12 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,36 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,16 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,84-1,13 (m, 12H), 0,83 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz). Electronebulización MS $\text{M}+1$ ion = 435.

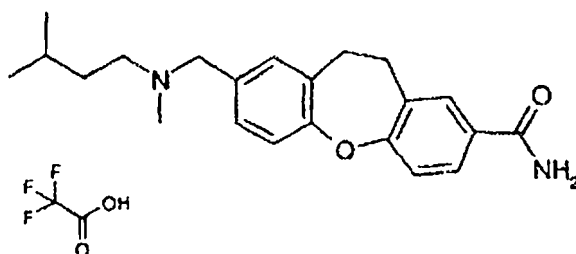
Ejemplo 23

20

Sal trifluoroacetato de amida del ácido 8-[[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

25

30



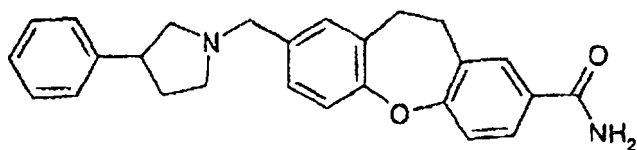
35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): 7,76-7,72 (m, 2H), 7,7-7,23 (m, 4H), 4,43-4,16 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 1,67 (m, 3H), 0,98 (d, 6H; $J = 6,7$ Hz). Electronebulización EM $\text{M}+1$ ion = 353

Ejemplo 24

40

Amida de ácido 8-(3-fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

45



50 A una solución del aldehído intermedio obtenido en la etapa 4, Ejemplo 1 (92 mg, 0,34 mmol) en THF/AcOH (6,5 ml/30 μl), añadir 3-fenilpirrolidina (0,34 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Añadir $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,52 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Eliminar el disolvente y purificar mediante cromatografía ISCO (eluyente: CNCl_3/B 0-10%; B: EtOH/ NH_4OH 10%).

55 Mediante el procedimiento del ejemplo 24, usando los correspondientes reactivos, se prepararon los compuestos siguientes (ejemplos 25-30). El procedimiento de purificación depende de la estructura del ejemplo correspondiente.

60

65

Ejemplo	Nombre	Electronebulización EM M+1 ion	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃)
5 10 15	24 Amida de ácido 8-(3-fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	399	7,65 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,57(dd, 1H, J= 2,4 y 8,5 Hz), 7,33-7,09 (m, 9H), 3,67 (s, 2H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 5H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 1H)
20 25 30	25 Amida de ácido 8-(3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	413	7,65 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,56 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,5 Hz), 7,30-7,08 (m, 9H), 3,49 (s, 2H), 3,19-3,11 (m, 4H), 3,00-2,83 (m, 3H), 1,76 (as, 2H), 1,52-1,38 (m, 1H)
35 40 45	26 Amida de ácido 8-(4-clorofenil)-pirrolidin-1-ilmetil]10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	433	7,74-7,70 (m, 2H), 7,43 (d, 2H, J= 8,5 Hz), 7,33 (d, 2H, J= 8,6 Hz), 7,20 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 7,08 (as, 3H), 3,68 (d, 1H, J= 12,9 Hz), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 6H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,92-1,62 (m, 3H)
50 55 60 65	27 Amida de ácido 8-(2-fenil-pirrolidin-1-ilmetil]10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	399	7,65 (d, 1 H, J= 2,0 Hz), 7,56 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,5 Hz), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 3H), 3,76 (d, 1H, J= 12,9 Hz), 3,33 (t, 1H, J= 8,5 Hz), 3,16-3,05 (m, 4H), 2,98 (d, 1H, J= 12,9 Hz), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,95-1,66 (m, 4H)

Ejemplo	Nombre	Electronebulización EM M+1 ion	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃)
28	Amida de ácido 8-(2-fenil-piperidin-1-ilmetil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	413	7,56 (d, 1 H, J= 2,0 Hz), 7,47 (dd, 1 H, J= 2,4 y 8,1 Hz), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,23 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 3H), 3,59 (d, 1H, J= 13,3 Hz), 3,08-2,96 (m, 5H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,66 (d, 1H, J= 13,3 Hz), 1,82 (td, 1H, J= 2,7 y 11,3 Hz), 1,70-0,74 (m, 6H)
29	Amida de ácido 8-(2-fenil-azepan-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	427	7,56 (d, 1H, J= 2,0 Hz), 7,47 (dd, 1H, J= 2,0 y 8,1 Hz), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,22 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,04-6,93 (m, 3H), 3,60 (t, 1H, J= 6,1 Hz), 3,49 (d, 1H, J= 14,1 Hz), 3,23 (d, 1 H, J= 13,7 Hz), 3,08-2,98 (m, 4H), 2,79 (dd, 1H, J= 6,9 y 14,5 Hz), 2,59 (dd, 1H, J= 1H, J= 6,9 y 14,1 Hz), 1,86-1,40 (m, 8H)
30	Amida de ácido 8-(2-bencil-pirrolidin-1-ilmetil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico	413	7,57 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,48 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,5 Hz), 7,21-7,00 (m, 9H), 3,95 (d, 1H, J= 12,9 Hz), 3,15-2,94 (m, 5H), 2,84 (dt, 1H, J= 2,4 y 8,3 Hz), 2,60-2,41 (m, 2H), 2,06 (c, 1 H, J= 8,1 Hz), 1,71-1,44 (m, 5H)

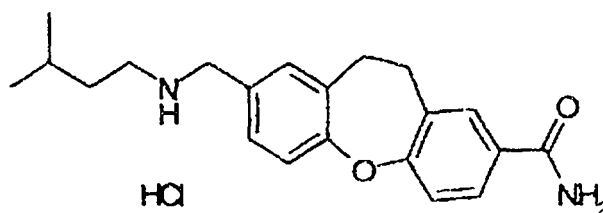
ES 2 308 471 T3

Ejemplo 31

Sal clorhidrato de amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

5

10



15

Disolver la amina del ejemplo 1 en ácido clorhídrico 1N en AcOEt. Aislar el precipitado blanco mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título. ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 7,91-7,86 (m, 2H), 7,50-7,37 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,36 (s, 4H), 3,24-3,18 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,13 (d, 6H, J = 6,5 Hz). Electronebulización EM Mi-1 ion = 339.

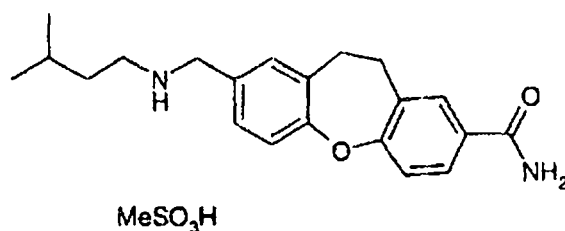
20

Ejemplo 32

Sal de metanosulfonato de amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

25

30



35

Disolver la amina del ejemplo 1 en THF (solución 0,1M). Añadir ácido metanosulfónico (1 equiv.). Aislar el precipitado blanco mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título. ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 7,90-7,87 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,36 (s, 4H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,14 (d, 6H, J = 6,5 Hz). Electronebulización EM Mi-1 ion = 339.

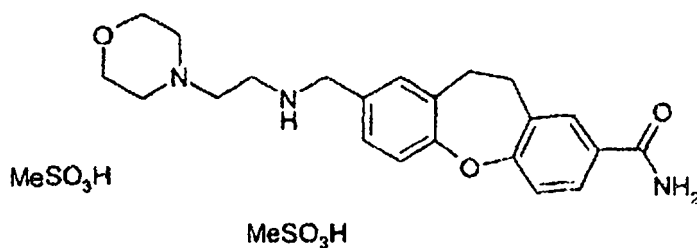
40

Ejemplo 33

Sal dimetanosulfonato de amida de ácido 8-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

45

50



55

60

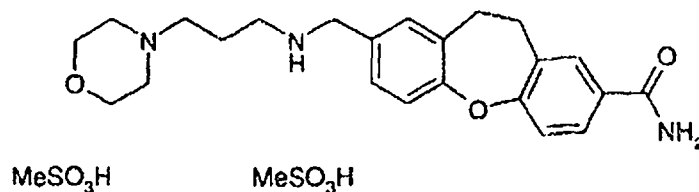
Disolver la amina del ejemplo 15 en THF (solución 0,1 M). Añadir ácido metanosulfónico (1 equiv.). Aislar el precipitado blanco mediante filtración al vacío. ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 7,73-7,69 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,04 (as, 2H), 3,88 (as, 2H), 3,58 (m, 6H), 3,18 (m, 6H), 2,70 (s, 6H). Electronebulización EM Mi-1 ion = 382.

65

ES 2 308 471 T3

Ejemplo 34

Sal dimetanosulfonato de amida de ácido 8-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico



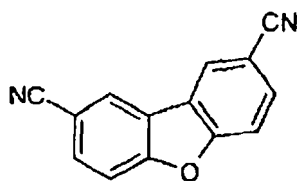
Disolver la amina del ejemplo 16 en THF (solución 0,1 M). Añadir ácido metanosulfónico (1 equiv.). Aislar el precipitado blanco mediante filtración al vacío. ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 7,73-7,69 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,20 (s, 2H) 3,86 (as, 2H), 3,19-3,13 (m, 12H), 2,71 (s, 6H), 2,22-2,06 (m, 2H). Electronebulización EM Mi-1 ion = 396.

Ejemplo 35

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-dibenzofuran-2-carboxílico

Etapa 1

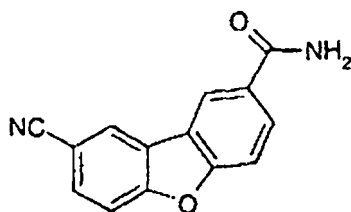
Dibenzofuran-2,8-dicarbonitrilo



A una solución de 2,8-diyodo-dibenzofurano (763 mg, 1,8 mmol) en DMF seco (16 ml) añadir CuCN (1,1 g, 12,7 mmol), calentar la mezcla a 160°C en atmósfera de N₂ durante la noche. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, añadir NH₄OH e introducir burbujas de aire durante 4 horas. Añadir agua fría y extraer con EtOAc, secar sobre Na₂SO₄. Eliminar el disolvente a presión reducida. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:hexano/EtOAc 3/1) para dar el compuesto del título (25 mg, 6%). ¹H-RMN (DMSO, 200 MHz): 8,81 (dd, 2H, J = 0,8 y 1,6 Hz), 8,11-8,06 (m, 2H), 8,03-7,99 (m, 2H).

Etapa 2

Amida de ácido 8-ciano-dibenzofuran-2-carboxílico



A una solución del producto intermedio anterior (22 mg, 0,1 mmol) en DMSO seco (1 ml) añadir K₂CO₃ (7 mg, 0,05 mmol), enfriar la mezcla a 0°C y añadir gota a gota H₂O₂ al 33% (11 μl, 0,1 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Añadir agua fría y extraer con EtOAc, secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄, eliminar el disolvente a presión reducida. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (15 mg, 62%).

¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): 8,79 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,7 Hz), 8,11 (as, 1H), 8,03 (dd, 1H; J = 1,4 y 8,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,49 (as, 1H).

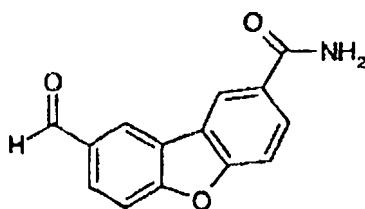
ES 2 308 471 T3

Etapa 3

Amida de ácido 8-formil-dibenzofuran-2-carboxílico

5

10



15

A una suspensión del producto intermedio anterior (15 mg, 0,07 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) enfriada a -78°C y en atmósfera de N_2 , añadir DIBAL 1,0M en tolueno (0,25 mmol). Agitar la mezcla durante 1 hora. Añadir $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$. Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Extraer la capa acuosa con EtOAc (2 veces), combinar las capas orgánicas y secar sobre Na_2SO_4 . Eliminar el disolvente y purificar mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/hexano 4/1) para obtener el compuesto del título (10 mg, 61%). $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 300 MHz): 10,15 (s, 1H), 8,73 (m, 2H), 8,18-8,13 (m, 2H), 7,84(d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 0,6 y 8,7 Hz).

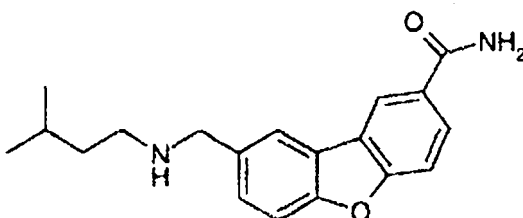
20

Etapa 4

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico

25

30



35

Combinar el producto intermedio anterior (10 mg, 0,04 mmol) con 3-metilbutilamina (5 μl , 0,04 mmol), MeOH (1 ml) y tamices moleculares 3^{a} (60 mg) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Añadir NaBH_4 (8 mg, 0,2 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar sobre celite con MeOH y eliminar el disolvente. Purificar usando cromatografía de intercambio iónico SCX. El sólido obtenido se sometió a purificación HPLC (la purificación se llevó a cabo usando condiciones básicas con 60% de bicarbonato Am. A pH 8 y 40% de acetonitrilo) para dar el compuesto del título (5,5 mg, 45%).

40

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,68-7,55 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,51 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,6 Hz). Electronebulización EM Mi-1 ion = 311.

45

Ejemplo 36

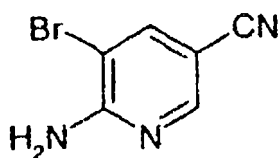
Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-5-oxa-4-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2-carboxílico

50

Etapa 1

6-amino-5-bromo-nicotinonitrilo

55



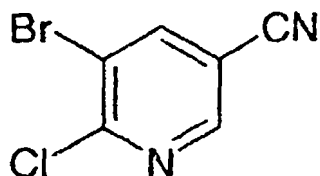
60

A una solución de 6-amino-nicotinonitrilo (102 mg, 0,86 mmol) en AcOH (2 ml) añadir una solución de Br_2 1,0M en AcOH (0,86 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:hexano/EtOAc 3/1) para dar el compuesto del título (110 mg, 65%).

65

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 300 MHz): 8,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,10 (1, 1H, J = 2,0 Hz), 7,24 (as, 2H). EM (APCI Neg): 196, 198

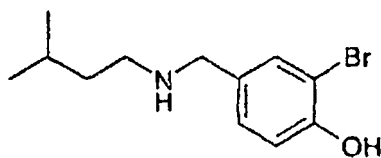
Etapa 2

5-Bromo-6-cloro-nicotinonitrilo

A una solución de CuCl_2 anhidro (77 mg, 0,58 mmol) en CH_3CN (3 ml) añadir *tert*-BuONO (0,72 mmol). Calentar la mezcla a 65°C y, a continuación, añadir una suspensión del producto intermedio anterior (96 mg, 0,48 mmol) en CH_3CN (2 ml). Agitar la mezcla durante 3 horas. Enfriar a temperatura ambiente. Verter en HCl 3M y extraer con EtOAc. Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 . Eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:hexano/EtOAc 2/1) para dar el compuesto del título (55 mg, 55%).

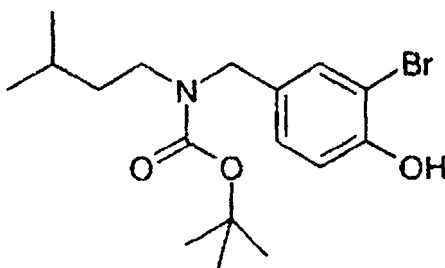
^1H -RMN (DMSO, 300 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

Etapa 3

2-bromo-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenol

Combinar 3-bromo-4-[hidroxi-benzaldehído (1,59, 7,5 mmol) con 3-metilbutilamina (867 μl , 7,5 mmol), MeOH (25 ml) y tamices moleculares de 3A (5,8 g) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Añadir NaBH_4 (1,4 g, 37,3 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar sobre celite con MeOH y eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía de intercambio iónico SCX para dar el compuesto del título (1,5 g, 75%). ^1H -RMN (CD_3OD , 300 MHz): 7,52 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,17 (dd, 1H, $J = 2,0$ y 8,5 Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 3,80 (s, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,54 (c, 2H, $J = 6,8$ Hz), 0,99 (d, 6H, $J = 6,56$ Hz). ^{13}C -RMN (CD_3OD , 300 MHz): 158,6, 134,9, 130,7, 128,6, 118,8, 112,7, 53,3, 47,9, 38,6, 27,8, 23,3.

Etapa 4

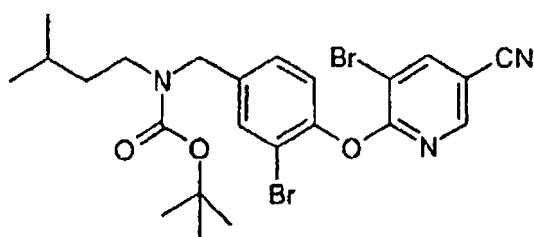
*Éster *tert*-butílico del ácido 3-bromo-4-hidroxi-bencil)-(3-metil-butil)-carbámico*

Disolver el producto intermedio anterior (800 mg, 2,94 mmol) en THF seco (5 ml) en atmósfera de N_2 . Añadir una solución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (642 mg, 2,94 mmol) en THF seco (4 ml). Agitar a temperatura ambiente durante la noche. Eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía ISCO (eluyente:EtOAc/hexano 1/5) para obtener el compuesto del título (850 mg, 78%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,34 (s, 1H), 7,07 (as, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,13 (as, 2H), 3,12 (as, 2H), 1,48-1,24 (m, 12H), 0,88 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz). Electronebulización EMM+1 ion = 370, 372.

ES 2 308 471 T3

Etapa 5

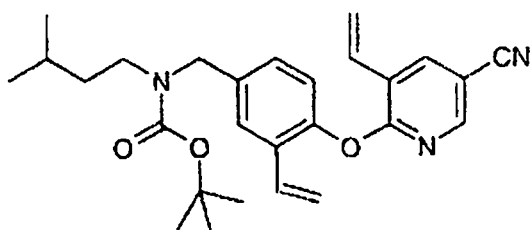
Éster terc-butílico del ácido 3-bromo-4-(3-bromo-5-ciano-piridin-2-iloxi)-bencil-(3-metil-butil)-carbámico



Calentar una mezcla del fenol obtenido en la etapa 4 (677 mg, 1,82 mmol), 5-bromo-6-cloro-nicotinonitrilo (395 mg, 1,82 mmol), K_2CO_3 (277 mg, 2,0 mmol) y DMF (22 ml) a $100^\circ C$ en atmósfera de N_2 durante la noche. Enfriar a temperatura ambiente. Verter en agua helada y extraer con EtOAc. Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 . Eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:hexano/EtOAc 8/1) para dar el compuesto del título (860 mg, 85%). 1H -RNM ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,30 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,53 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,43 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 12H), 0,90 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz).

Etapa 6

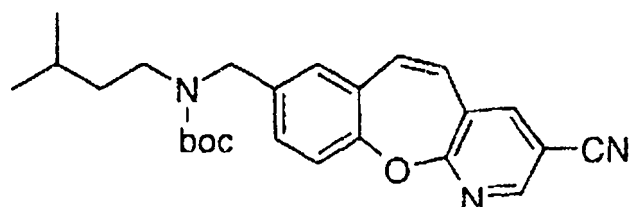
Éster terc-butílico del ácido [4-(5-ciano-3-vinilpiridin-2-iloxi)-3-vinilbencil-(3-metil-butil)-carbámico



Calentar una mezcla del producto intermedio anterior (154 mg, 0,28 mmol), $PdCl_2$ (dppf) (23 mg), estannano de tributil-vinilo (1,67 mmol) en THF SECON en atmósfera de N_2 a $125^\circ C$ durante 5 horas. Enfriar a temperatura ambiente. Filtrar sobre celite con EtOAc. Lavar la capa orgánica con NaCl saturado y, después, con fluoruro potásico saturado (KF). Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 . Eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente:hexano/EtOAc 40/1, 20/1 y 10/1) para dar el compuesto del título (70 mg, 58%). 1H -RNM ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,25 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,49 (as, 1H), 7,19 (as, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H, $J = 10,9$ y $17,8$ Hz), 6,01 (d, 1H, $J = 17,4$ Hz), 5,72 (dd, 1H, $J = 0,8$ y $17,8$ Hz), 5,61 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 5,23 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,44 (as, 2H), 3,1 (as, 2H), 1,48 (as, 12H), 0,89 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz). Electronebulización EM $M+1$ - tBu ion = 392.

Etapa 7

Éster terc-butílico del ácido (2-ciano-5-oxa-4-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-8-ilmetil)-(3-metil-butil)-carbámico

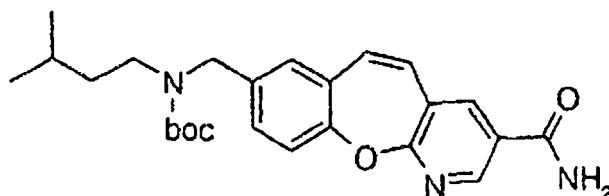


Disolver el producto intermedio anterior (142 mg, 0,32 mmol) en 1,2-DCR (previamente secado sobre tamices moleculares de 3A, 33 ml), añadir catalizador de Grubb de 2ª generación (54 mg, 0,06 mol). Calentar la mezcla en atmósfera de N_2 a $82^\circ C$ durante 6 horas. Enfriar a temperatura ambiente. Eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía ISCO (eluyente:hexano/EtOAc 8%-20%) para dar el compuesto del título (60 mg, 46%). 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,53 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,31-7,17 (m, 2H), 7,06 (as, 1H), 6,82 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 4,37 (s, 2H), 3,13 (as, 2H), 1,49-1,37 (as, 12H), 0,88 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz). Electronebulización EM $Mi+1$ ion = 420.

ES 2 308 471 T3

Etapa 8

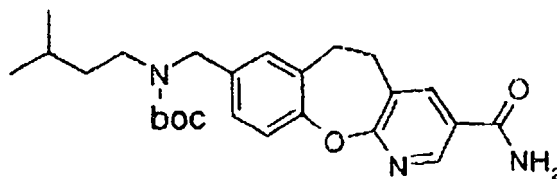
Éster *tert*-butílico del ácido (2-carbamoil-5-oxa-4-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-8-ilmetil)-(3-metil-butil)-carbámico



A una solución del producto intermedio anterior (50 mg, 0,12 mmol) en DMSO seco (1,5 ml) añadir K_2CO_3 (8,2 mg, 0,06 mmol), enfriar la mezcla a 0°C y añadir gota a gota H_2O_2 al 33% (0,48 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Verter en agua helada y extraer con EtOAc, secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 . Eliminar el disolvente a presión reducida. Purificar mediante cromatografía ISCO (eluyente:EtOAc) para obtener el compuesto del título (39 mg, 78%). 1H -RMN (MeOD, 300 MHz): 8,53 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,31-7,17 (m, 2H), 7,06 (as, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,37 (s, 2H), 3,13 (as, 2H), 1,49-1,37 (as, 12H), 0,88 (d, 6H, J = 6,5 Hz).

Etapa 9

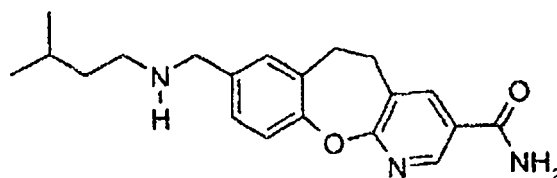
Éster *tert*-butílico del ácido (2-carbamoil-10,11-dihidro-5-oxa-4-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-8-ilmetil)-(3-metil-butil)-carbámico



Agitar una mezcla del producto intermedio de la etapa 8 del Ejemplo 35 (38 mg, 0,09 mmol) y Pd/C 10% (4 mg) en atmósfera de H_2 (1 atm) durante 48 h. Filtrar sobre celite con MeOH. Eliminar el disolvente para dar el compuesto del título (35 mg, 92%). 1H -RMN (MeOD, 300 MHz): 8,62 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,18 (as, 4H), 1,51-1,38 (m, 12H), 0,89 (d, 6H, J = 6,5 Hz).

Etapa 10

Amida de ácido 6-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-5-oxa-4-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-2-carboxílico



Disolver el producto intermedio anterior de la etapa 10 (30 mg, 0,07 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml). Añadir ácido trifluoroacético (1,82 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Eliminar el disolvente. Someter el producto bruto a cromatografía de intercambio iónico SCX para dar un aceite amarillo. Purificar mediante HPLC (condiciones básicas con bicarbonato anónimo (10 mM) a pH 8. Modo isocrático: 27% CH_3CN) para dar el compuesto del título (20 mg, 67%). 1H -RMN (MeOD, 300 MHz): 8,61 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,28-7,26 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,70-2,65 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,50-1,43 (c, 2H, J = 6,8 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 6,7 Hz). Electronebulización EM M+1 ion = 340.

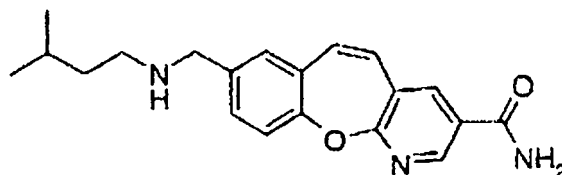
ES 2 308 471 T3

Ejemplo 37

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-5-oxa-4-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2-carboxílico

5

10



15

Disolver el producto intermedio obtenido en la etapa 8 del ejemplo 36 (9 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml). Añadir ácido trifluoroacético (50 μl) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Eliminar el disolvente. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: eluyente: CHCl_3/B 10%; B: $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 10%) para dar el compuesto del título (3,5 mg, 51%). ^1H -RMN (MeOD, 300 MHz): 8,70 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,42-7,27 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,78 (s, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,45 (c, 2H, J = 6,8 Hz), 0,91 (d, 6H, J = 6,7 Hz). Electronebulización EM Mi+1 ion = 338.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 308 471 T3

y en la que R¹ y R² pueden combinar opcionalmente entre sí para formar un heterociclo que contiene nitrógeno con 4, 5, 6 ó 7 miembros, en el que el heterociclo que contiene nitrógeno puede además tener sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈C(O), alquilo C₁-C₈CO(O), halo, haloalquilo C₁-C₈;

5

R³ y R^{3'} se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, arilo, alquilcicloalquilo C₁-C₈ y alquilarilo C₁-C₈;

R^a y R^b se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁-C₃ o se combinan con sus respectivos átomos de carbono para formar el diradical vinilo -CH=CH-;

10

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈, fenilo, arilo, alquilarilo C₁-C₈, (CH₂)_mNSO₂ alquilo C₁-C₈, (CH₂)_mNSO₂ fenilo, (CH₂)_mNSO₂ arilo, -C(O)alquilo C₁-C₈ y C(O)O alquilo C₁-C₈; en la que cada R⁴ y R⁵ están unidos a sus anillos respectivos sólo en los átomos de carbono; en la que m es 1 ó 2; y n es 1, 2 ó 3;

15

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -C(O)alquilo C₁-C₈, SO₂ alquilo C₁-C₈, SO₂ alquilarilo C₁-C₈, SO₂ alquilheterocíclico C₁-C₈, arilo, alquilarilo C₁-C₈, cicloalcano C₃-C₇, alquilcicloalcano C₁-C₆, (CH₂)_nC(O)OR⁸, (CH₂)_nC(O)R⁸, (CH₂)_nC(O)R⁸, (CH₂)_mC(O)NR⁸R⁸ y (CH₂)_mNSO₂R⁸; en la que cada uno de los grupos alquilo, alqueno y arilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco grupos seleccionados de forma independiente de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-C₈; y

20

en la que R⁶ y R⁷ pueden combinarse de forma independiente entre sí y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 ó 7 miembros, donde el heterociclo que contiene nitrógeno puede, opcionalmente, tener sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-C₈;

25

R⁸ se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, fenilo, bencilo y alquilarilo C₅-C₈; o un compuesto seleccionado de amida de ácido 8-ciclooctilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-cicloheptilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; sal de trifluoroacetato de amida del ácido 8-[(cicloheptilmetil-amino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-[[ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-amino]metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-(2-fenil-azepan-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-(2-bencil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico; amida del ácido 8-hexilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico, amida del ácido 8-[(3-etoxi-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico, amida del ácido 8-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico, amida del ácido 8-[(3-metoxi-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico;

30

o una sal, solvato, tautómero, enantiómero, racemato diaestereómero, o mezcla de sus diaestereómeros farmacéuticamente aceptables.

35

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A se selecciona del grupo compuesto por fenilo, piridina, pirimidina y pirazina.

40

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo C se selecciona del grupo compuesto por fenilo y piridina.

45

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A es fenilo y el anillo C es piridina.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que los dos anillos A y C son fenilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 2 y R^a y R^b son ambos hidrógeno.

50

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que -(CR^aR^b)_p- es -CH=CH-.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que E es un átomo de oxígeno.

55

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que y es 0 ó 1, y R⁴ se selecciona de forma independiente del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, bencilo y etoxi.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que z es 0 ó 1, y R⁵ se selecciona de forma independiente del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo y bencilo.

60

11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y fenilo.

65

ES 2 308 471 T3

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que E es un átomo de oxígeno y tanto R⁶ como R⁷ son átomos de hidrógeno.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo compuesto por:

Amida de ácido 8-[(3-metil-pentilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-(isobutilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(4-metil-pentilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(2-tiofen-2-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-pentilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[[2-tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(2-ciclopentil-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3-fenil-propilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[[ciclohexilmetil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Sal de trifluoroacetato de amida de ácido 8-[[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-(3-fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-(3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-(2-fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-(2-fenil-piperidin-1-ilmetil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Sal clorhidrato de amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Sal de metanosulfonato de amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Sal dimetanosulfonato de amida de ácido 8-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-dibenzofuran-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-1-dihidro-dibenzo[b,f]oxepina-2-carboxílico,

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-10,11-5-oxa-4-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2-carboxílico, y

Amida de ácido 8-[(3-metil-butilamino)-metil]-5-oxa-4-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2-carboxílico,

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en asociación con un transportador, diluyente y/o excipiente.

15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

ES 2 308 471 T3

16. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, la adicción al tabaco, la adicción al alcohol, el abuso de sustancias o la sobredosis de drogas.

5

17. Un procedimiento no terapéutico de supresión del apetito, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables.

10

18. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal, enantiómero, racemato, mezcla de diaestereómeros o solvato farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para suprimir el apetito.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65