



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 951**

(51) Int. Cl.:
C07D 321/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04790968 .4**

(86) Fecha de presentación : **28.10.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1682528**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

(54) Título: **Derivados de benzo [b] [1,4] dioxepina.**

(30) Prioridad: **07.11.2003 EP 03104117**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Gobbi, Luca, Claudio;**
Gubler, Marcel;
Neidhart, Werner y
Nettekoven, Matthias, Heinrich

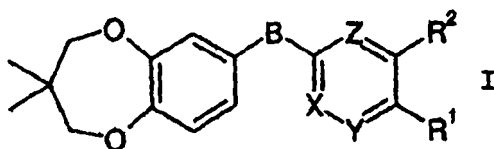
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Derivados de benzo[b][1,4]dioxepina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzo[b][1,4]dioxepina de la fórmula:



en la que

B es $-C\equiv C-$ o $-CHR^3-O-$;

R^3 es H o alquilo C_{1-3} ;

X, Y y Z son $C-R^4$ o N y por lo menos uno de X, Y y Z es $C-R^4$;

R^4 es H o alquilo C_{1-7} ;

R^1 y R^2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:

H,

alquilo C_{1-7} ,

(alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} ;

$-COOR^5$ o $-COR^5$, en los que R^5 es H o alquilo C_{1-7} ,

$-OR^6$, en el que R^6 es H, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, $-(CH_2)_n-CN$ o $-(CH_2)_n-OR^7$ y R^7 es H o alquilo C_{1-7} , en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3;

$-SR^8$, en el que R^8 es H, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3;

$-CONR^9R^{10}$, en el que R^9 y R^{10} son H, alquilo C_{1-7} o en el que NR^9R^{10} puede formar un anillo que tenga de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O adicionales;

y un anillo heteroaromático de cinco eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o por alquilo C_{1-7} ;

o bien R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son útiles como inhibidores de la carboxilasa de la acetil-coenzima A (ACC) humana y además estimulan la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y en el músculo, lo cual los convierte en idóneos para el uso en forma de medicamentos en el contexto de enfermedades tales como la diabetes, la obesidad y la dislipidemia.

Las carboxilasas de la acetil-coenzima A (las ACC, EC 6.4.1.2) catalizan la formación de la malonil-coenzima A (CoA) y regulan la biosíntesis y la oxidación de los ácidos grasos (A.W. Alberts, P.R. Vagelos, en: The Enzymes, coord. P.D. Boyer, Academic Press, Nueva York, 1972, vol. 6, 37-82). En los mamíferos existen dos isoformas de la ACC. La ACC1 o ACC α es una enzima citosólica y su producción de la malonil-CoA es el paso comprometido de la biosíntesis de los ácidos grasos de cadena larga. En comparación, la ACC2 o la ACC β es una enzima mitocondrial y su producto, la malonil-CoA, regula la oxidación de ácidos grasos inhibiendo de modo potente la enzima mitocondrial llamada carnitina-palmitoiltransferasa I, que transporta a las acil-CoA de cadena larga desde el citosol a los mitocondrios, donde se oxidan (J.D. McGarry y N.F. Brown, Eur. J. Biochem. 244, 1, 1997). Los ratones que carecen de ACC2 tienen una cuota de oxidación de ácidos grasos superior a la normal y un nivel reducido de grasa en el cuerpo y un menor peso corporal (L. Abu-Elheiga, M.M. Matzuk, K.A.H. Abo-Hashema, S.J. Wakil, Science 291, 2613-2616, 2001).

Se ha postulado que la ACC β regula la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (Ruderman y col., Am. J. Physiol. 276, E1-E18, 1999) y se ha asociado también la ACC β con varias enfermedades (Abu-Elheiga y col., 291, 2613-2616, 2001). Parece que los inhibidores de ACC son idóneos para el uso como medicamentos, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades relacionadas con la ACC β . Pueden utilizarse además para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con un menor grado de oxidación de los ácidos grasos, como son la obesidad, las dislipidemias y la diabetes.

Una posible aplicación se refiere a enfermedades metabólicas, en las que los niveles bajos de oxidación de ácidos grasos en el hígado son un problema, p.ej. los niveles altos de ácidos grasos en la sangre, los niveles altos de triglicéridos (TG) en la sangre, las dislipidemias en forma de trastornos del perfil de lipoproteínas, los desequilibrios en las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), en las lipoproteínas de densidad baja (LDL) y en las lipoproteínas de densidad alta (HDL), la superproducción hepática de los TG fijado a las VLDL y las enfermedades vasculares asociadas con las anomalías metabólicas anteriores, que comprenden la aterosclerosis, la hipertensión y las complicaciones cardiovasculares.

Por lo tanto, los inhibidores de ACC β pueden ser útiles como medicamentos en el contexto de las complicaciones metabólicas, en las que son un problema los niveles bajos de oxidación de ácidos grasos en la musculatura esquelética, por ejemplo los niveles altos de TG en la musculatura, los niveles elevados de ésteres reactivos de ácidos grasos en la musculatura, como son la acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga, la carnitina-CoA y la diacilglicerina (DAG), la baja sensibilidad o la insensibilidad de los músculos a la acción de la insulina debida a TG elevados o a niveles elevados de ésteres reactivos de ácidos grasos en la musculatura, el trastorno en la tolerancia de la glucosa como consecuencia de una sensibilidad reducida a la insulina, los estadios progresivos de baja sensibilidad a la insulina que se traducen en una hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, otras consecuencias de resistencia a la insulina, como son niveles elevados de glucosa en la sangre (hiperglucemia) y el desarrollo de una diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM, diabetes de tipo 2), otras consecuencias causadas por la hiperglucemia, p.ej. las enfermedades diabéticas microvasculares en forma de nefropatía, neuropatía, retinopatía y ceguera.

Los inhibidores de la ACC β pueden utilizarse también como medicamentos en el contexto de las indicaciones médicas, en las que una mayor oxidación de los ácidos grasos se considera beneficiosa, por ejemplo en los síndromes de obesidad, como son el almacenaje excesivo de lípidos (grasa) endógenos, el desequilibrio en el control del apetito y la ingestión de comida como resultado de la baja utilización de los lípidos y el agotamiento continuado de las reservas de hidratos de carbono, la conservación de las reservas de hidratos de carbono, la reducción de la necesidad de suministro de hidratos de carbono, la supresión del apetito, el control y el mantenimiento del peso corporal a largo plazo en todas las personas que tienen una inclinación genética o conductista a reducir la oxidación de la grasa.

En relación con las enfermedades recién mencionadas se considera de un interés particular el uso de los compuestos de la fórmula (I) como medicamentos en el contexto de la obesidad gracias al aumento de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos en los músculos y en el hígado y el incremento neto del consumo energético en el tejido (muscular) periférico, en el contexto de la dislipidemia mediante una entrega reducida (reequilibrada) desde el hígado humano de triglicéridos fijados sobre lipoproteínas de densidad muy baja (los VLDL-TG) y en el contexto de la resistencia a la insulina y de la diabetes de tipo II mediante la reducción en el tejido periférico de los niveles altos de los TG y la reducción de las concentraciones elevadas de ésteres muy reactivos de ácidos grasos, como son la acil-CoA, la carnitina-CoA, la diacilglicerina (DAG).

Es, pues, objeto de la presente invención el desarrollo de compuestos que cumplan los criterios recién expuestos. Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención poseen el potencial de ser inhibidores altamente selectivos de la ACC β . Son también objetos de la presente invención un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) así como el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el control o la prevención de enfermedades mediadas por la ACC β y, por consiguiente, el uso de dichos compuestos para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

A menos que se indique lo contrario se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y exponer el significado y el alcance de los distintos términos empleados para describir la presente invención.

El término “alquilo inferior” o “alquilo C₁₋₇”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica también con los restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y los grupos que aquí se mencionan específicamente.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alcoxi” indica el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” o “alcoxi C₁₋₇” indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son p.ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Son preferidos los grupos alcoxi inferior que se mencionan específicamente en esta descripción.

ES 2 291 951 T3

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃₋₇” indica un grupo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

“Heterociclilo” significa un grupo heterocíclico saturado, que tiene uno o más anillo, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo; que incorpora uno, dos o tres heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), que puede estar opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular una o dos veces por halógeno, CF₃, alquilo inferior y/o alcoxi inferior. Los ejemplos de grupos heterocíclicos son el oxiranilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo o quinuclidinilo. Son preferidos los grupos heterociclilo aquí ejemplificados específicamente.

El término “un anillo heteroaromático de cinco eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o alquilo C₁₋₇” significa un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que puede contener 1, 2, 3 ó 4 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, que comprende al furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, pentazolilo y sus derivados dihidro. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇. Son preferidos los grupos que aquí se ejemplifican específicamente.

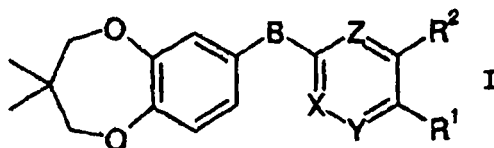
El término “grupo protector” indica los grupos del tipo p.ej. acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, sililo o derivados de imina que se emplean temporalmente para bloquear la reactividad de los grupos funcionales. Son grupos protectores bien conocidos p.ej. los ésteres de alquilo inferior, de β-trimetilsililetilo y de β-tricloroetilo, que pueden utilizarse para proteger grupos carboxi.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” comprende las sales de los compuestos de la fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables, como son las sales alcalinas, p.ej. las sales de Na y de K, las sales alcalinotérreas, p.ej. las sales de Ca y de Mg, y las sales amónicas o de amonio sustituido, p.ej. las sales de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca también a este tipo de sales.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar también solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula (I) inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables abarca también a los solvatos farmacéuticamente aceptables.

El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” indica los ésteres hidrolizables “*in vivo*” de un compuesto de la fórmula (I) que poseen un grupo carboxi. Más en particular, en el que el o los grupo(s) R¹ y/o R² es el grupo COOR⁵, además de hidrógeno o alquilo inferior, R⁵ puede estar derivatizado de forma útil cuando se convierte en cualquier resto farmacéuticamente aceptable que pueda hidrolizarse con facilidad.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

B es -C≡C- o -CHR³-O-;

R³ es H o alquilo C₁₋₃;

X, Y y Z son C-R⁴ o N y por lo menos uno de X, Y y Z es C-R⁴;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₇;

R¹ y R² se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:

H,

alquilo C₁₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

-COOR⁵ o -COR⁵, en los que R⁵ es H o alquilo C₁₋₇,

ES 2 291 951 T3

-OR⁶, en el que R⁶ es H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_m-cicloalquilo, -(CH₂)_m-heterociclilo, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_n-OR⁷ y R⁷ es H o alquilo C₁₋₇, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3;

-SR⁸, en el que R⁸ es H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_m-cicloalquilo o -(CH₂)_m-heterociclilo, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3;

-CONR⁹R¹⁰, en el que R⁹ y R¹⁰ son H, alquilo C₁₋₇ o en el que NR⁹R¹⁰ puede formar un anillo que tenga de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O adicionales;

y un anillo heteroaromático de cinco eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o por alquilo C₁₋₇;

o bien R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) de la presente invención son compuestos de la fórmula (I), en la que uno de R¹ o R² es hidrógeno.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ o R² se eligen entre el grupo formado por:

alquilo C₁₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

-COOR⁵, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₇,

-OR⁶, en el que R⁶ es H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_m-cicloalquilo, -(CH₂)_m-heterociclilo, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_n-OR⁷ y R⁷ es H o alquilo C₁₋₇, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3;

-SR⁸, en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇;

-CONR⁹R¹⁰, en el que R⁹ y R¹⁰ son H, alquilo C₁₋₇ o en el que NR⁹R¹⁰ puede formar un anillo que tenga de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O adicionales;

y un anillo heteroaromático de cinco eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o por alquilo C₁₋₇.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ o R² se elige entre el grupo formado por:

alquilo C₁₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

-COOR⁵, en el que R⁵ es H o alquilo C₁₋₇,

-OR⁶, en el que R⁶ es H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_m-cicloalquilo, -(CH₂)_m-heterociclilo, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_n-OR⁷ y R⁷ es H o alquilo C₁₋₇, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3;

-SR⁸, en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇.

Son más preferidos aquellos compuestos de la fórmula (I) según la presente invención, en la que R¹ o R² es -COOR⁵ y R⁵ es H o alquilo C₁₋₇.

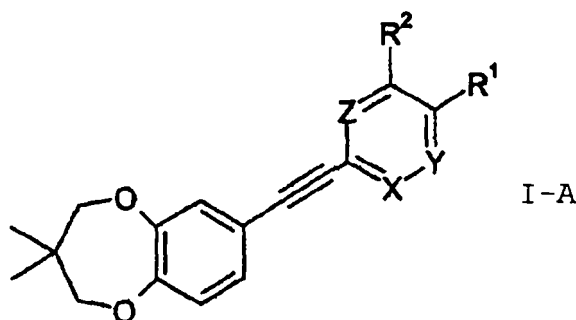
Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ o R² se elige entre el grupo formado por (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇; -OR⁶, en el que R⁶ es H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_m-cicloalquilo, -(CH₂)_m-heterociclilo, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_n-OR⁷ y R⁷ es H o alquilo C₁₋₇, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3; y -SR⁸, en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ o R² es un anillo heteroaromático de cinco eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o alquilo C₁₋₇.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos, dicho anillo contiene opcionalmente uno o más átomos de N o de O.

ES 2 291 951 T3

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula



en la que

X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y

las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula (I-A), en la que X, Y y Z son -CR⁴ y R⁴ es hidrógeno.

Los ejemplos de tales compuestos son los siguientes:

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo;

3-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo;

3,3-dimetil-7-(4-metilsulfanil-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(4-metoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol;

7-(4-etoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

7-(4-etoximetil-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

2-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]metil-[1,3,4]oxadiazol;

7-(4-ciclopropilmetoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

3,3-dimetil-7-(4-propoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

y

3,3-dimetil-7-(4-oxiranilmetoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina.

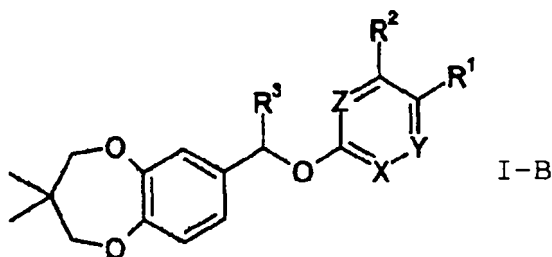
Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-A), en la que uno de X, Y o Z es N los demás son -CR⁴ y R⁴ es hidrógeno.

Los compuestos siguientes son ejemplos de ello:

6-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-nicotinato de etilo; y

5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-piridina-2-carboxilato de etilo.

Por otro lado son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula



en la que

X, Y, Z, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y

las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I-B), en la que X, Y y Z son CR⁴ y R⁴ es hidrógeno.

Los ejemplos de tales compuestos son los siguientes:

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilmetoxi)-benzoato de etilo; y

7-(3-etoxi-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina.

También los siguientes compuestos son ejemplos de compuestos preferidos de la presente invención:

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo;

3-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo;

3,3-dimetil-7-(4-metilsulfanil-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

1-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]etanona;

7-(4-metoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(3-metoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol;

7-(4-etoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-benzo[1,3]dioxol-5-iletinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(2,3-dihidro-benzofuran-5-iletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]morfolin-4-il-metanona;

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-N,N-dimetilbenzamida;

6-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-nicotinato de etilo;

7-(4-etoximetil-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

2-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]-5-metil-[1,3,4]oxadiazol;

5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-piridina-2-carboxilato de etilo;

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilmetoxi)-benzoato de etilo;

7-(4-ciclopropilmetoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-[4-(2-metoxi-etoxi)-feniletinil]-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenoxi]-acetoniitrilo;

3,3-dimetil-7-(4-propoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

3,3-dimetil-7-(4-oxiranilmetoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(4-isopropil-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

3,3-dimetil-7-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(3-etoxi-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(4-etil-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(4-metoxi-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina; y

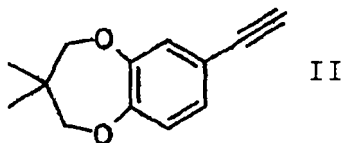
5-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]-2-metil-2H-tetrazol.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) constituyen también formas de ejecución preferidas de la presente invención.

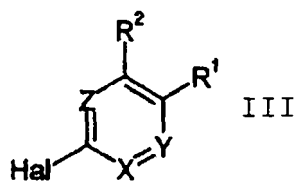
Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general I en esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de reconvertirse "*in vivo*" en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de regenerar "*in vivo*" los compuestos originales de la fórmula general (I) están incluidos también dentro del alcance de esta invención.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida en páginas anteriores, dicho proceso consiste en:

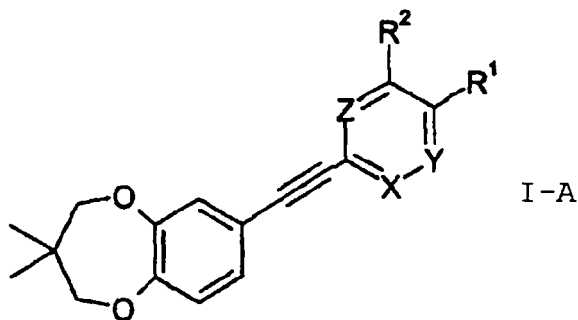
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo de la fórmula

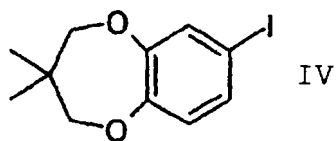


en la que Hal es bromuro o yoduro y X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula

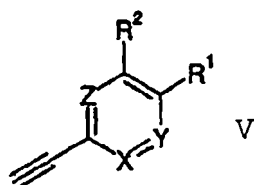


en la que X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, o bien, como alternativa,

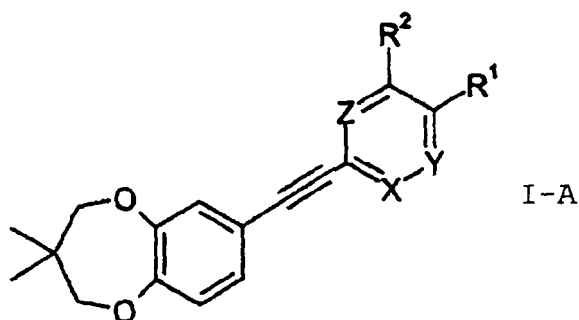
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un alquino de la fórmula

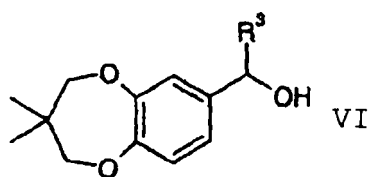


en la que X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos antes, para obtener un compuesto de la fórmula

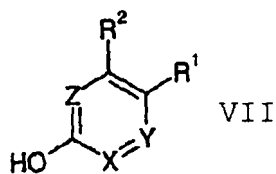


en la que X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, o bien, como alternativa,

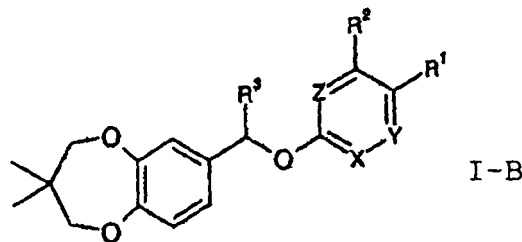
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que R³ es H o alquilo C₁₋₃, con un compuesto de la fórmula



en la que X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos antes, para obtener un compuesto de la fórmula



en la que X, Y, Z, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos antes.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la ACC β y/o la oxidación de ácidos grasos, p.ej. la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular los niveles bajos de colesterol HDL, los niveles altos de colesterol LDL o los niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante y la dislipidemia. Es preferido el uso como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes, en especial de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, la obesidad y la dislipidemia.

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a compuestos ya definidos en páginas anteriores para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o la prevención de enfermedades moduladas por inhibidores de la ACC β . Los ejemplos de tales enfermedades son la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular los niveles bajos de colesterol HDL, los niveles altos de colesterol LDL o los niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la obesidad y la dislipidemia.

La invención se refiere también al uso de los compuestos definidos anteriormente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades moduladas con inhibidores de la ACC β . Los ejemplos preferidos de tales enfermedades son la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular los niveles bajos de colesterol HDL, los niveles altos de colesterol LDL o los niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la obesidad y la dislipidemia. En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere al uso ya definido antes, en el que la enfermedad es la diabetes, con preferencia la diabetes mellitus dependiente de la insulina, la obesidad o la dislipidemia.

La invención se refiere además al uso de los compuestos definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades que pueden modularse con inhibidores de la ACC β . Los ejemplos preferidos de tales enfermedades son la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular los niveles bajos de colesterol HDL, los niveles altos de colesterol LDL o los niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la obesidad y la dislipidemia. Tales medicamentos contienen un compuesto ya definido antes.

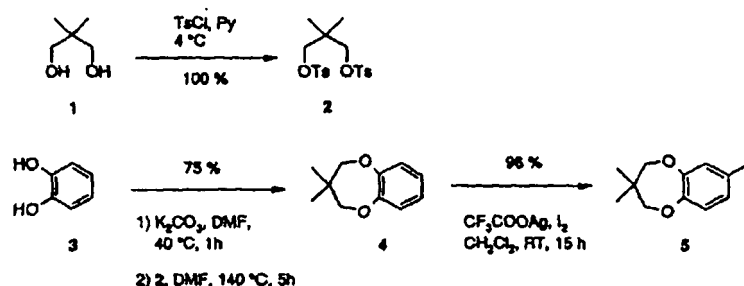
Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales ya son conocidas de los expertos en la materia. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que B es -C $\equiv$ C- (derivados de acetileno) se obtienen por la reacción de adición cruzada de Sonogashira de un bromuro o yoduro de arilo adecuado con el trimetilsililacetileno y posterior desprotección del TMS y una segunda reacción de Sonogashira (condiciones generales para el paso de reacción cruzada: [PdCl₂(PPh₃)₂], CuI, iPr₂NH, THF, calor).

La síntesis del yoduro de arilo clave (5) se representa en el esquema 1.

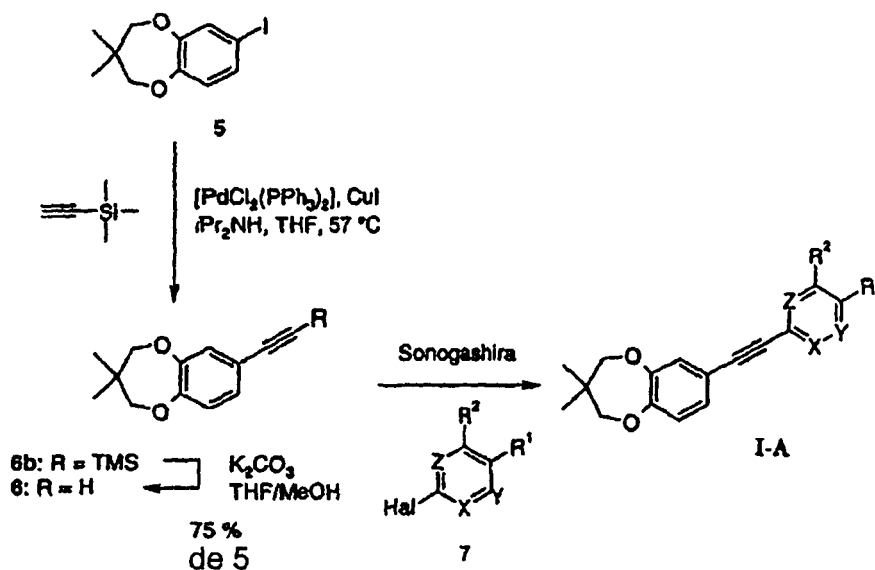
Se obtiene la 7-yodo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5) por yodación de la 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (4) con trifluoroacetato de plata en CH_2Cl_2 . Se obtiene la 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (4) con arreglo al método de M. Klaus, P. Mohr, E. Weiss, solicitud de pat. eur. EP 0 350 846 A2, 1990.

Esquema 1



La mayor parte de compuestos se obtienen a partir del compuesto intermedio acetilénico (6), obtenido a partir del yoduro (5) por reacción cruzada con el trimetilsililacetileno y posterior eliminación del resto TMS con K_2CO_3 en THF/MeOH (esquema 2). En una segunda reacción cruzada de Sonogashira se trata el compuesto (6) con un haluro de arilo apropiado o con un haluro de heteroarilo del tipo (7) para obtener un compuesto de la fórmula (I-A).

Esquema 2

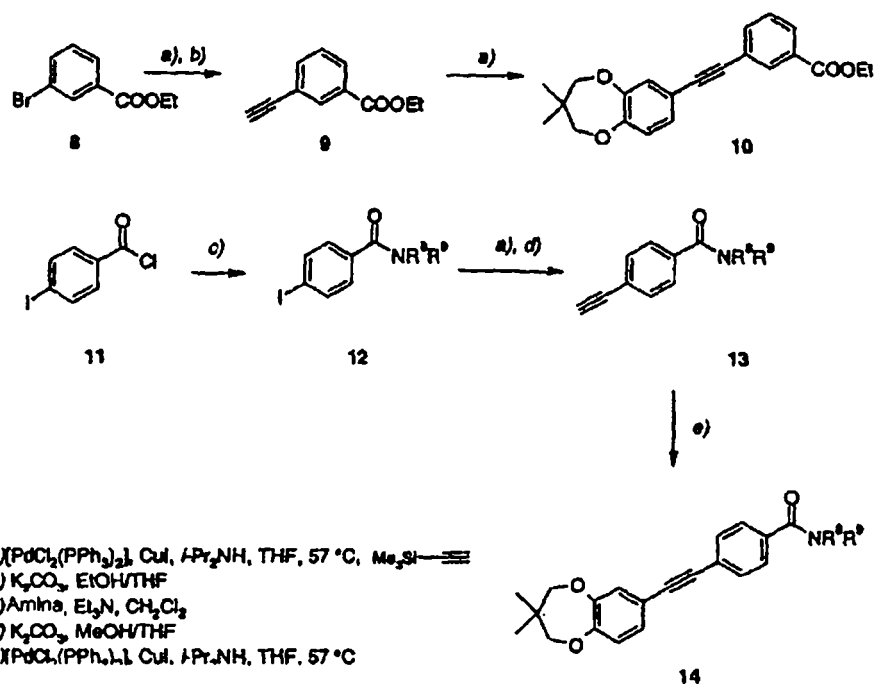


Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse de manera similar invirtiendo los pasos de adición (esquema 3). El compuesto de la fórmula (9) se obtiene de modo similar al método descrito por T. Iijima, Y. Endo, M. Tsuji, E. Kawachi, H. Kagechika, K. Shudo, Chem. Pharm. Bull. 47, 3, 398-404, 1999.

Los haluros de arilo o los haluros de heteroarilo (p.ej. los compuestos 8 y 11) empleados como materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo siguiente.

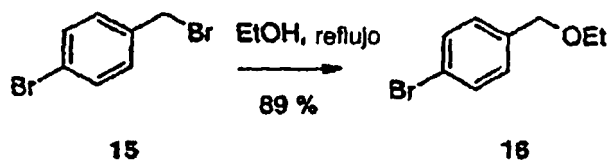
Se obtienen las amidas de tipo (12) por reacción del cloruro de 4-yodobenzofilo (11) y las aminas correspondientes en CH_2Cl_2 y Et_3N .

Esquema 3



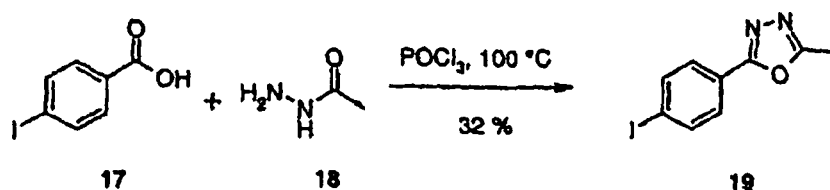
Se obtiene el bromuro (16) a partir del bromuro de 4-bromobencilo (15) en etanol a reflujo (ver esquema 4).

Esquema 4



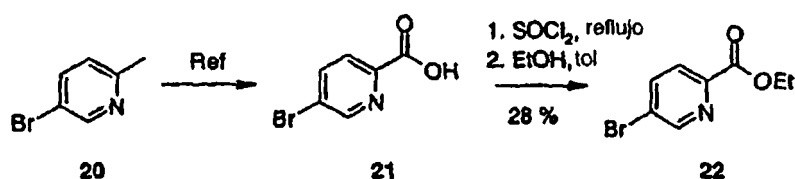
Se obtiene el 1,3,4-oxadiazol (19) por reacción del ácido 4-yodobenzoico (17) y acetohidrazida (18) en cloruro de fosforilo ($POCl_3$) a 100°C (véase el esquema 5).

Esquema 5



Se obtiene la piridina (22) en dos pasos a partir de la 5-bromo-2-metil-piridina (20) por oxidación, que conduce al ácido 5-bromo-2-piridinacarboxílico (21) del modo descrito en G.M. Sanders, M. van Dijk y H.C. van der Plas, Heterocycles 15, 213-223, 1981, y cloración con $SOCl_2$ seguida de la reacción con EtOH (ver esquema 6).

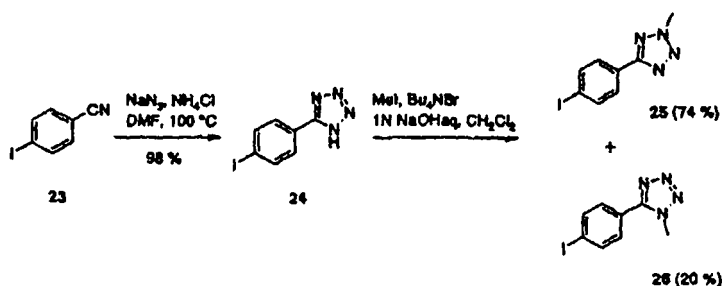
Esquema 6



ES 2 291 951 T3

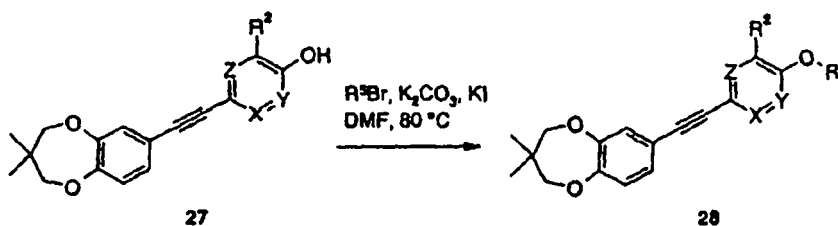
La reacción del 4-yodobenzonitrilo (23) con azida sódica permite obtener el tetrazol (24) que puede metilarse dando lugar a la mezcla de los compuestos 25/26. Los dos regioisómeros se separan fácilmente por cromatografía flash (ver esquema 7).

Esquema 7



Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, en la que R^1 es $-\text{OR}^5$ y R^5 es alquilo C_{1-7} , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -CN o $-(\text{CH}_2)_n$ - OR^6 y R^6 es H o alquilo C_{1-6} , pueden obtenerse por alquilación del fenol correspondiente (27) (ver esquema 8).

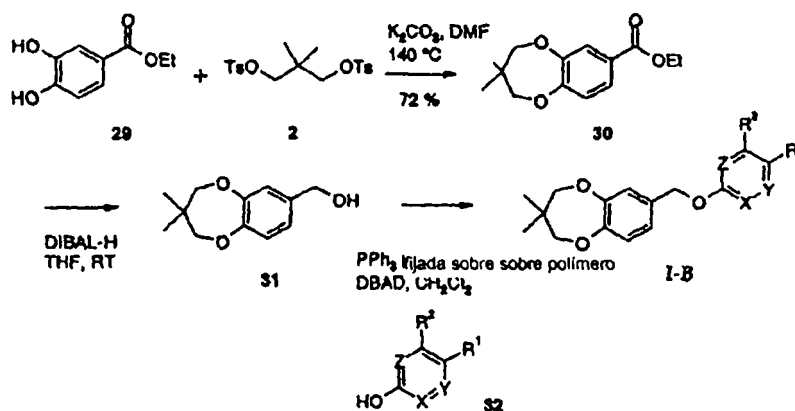
Esquema 8



Los compuestos de la fórmula (I), en la que B es $-\text{CH}_2\text{O}-$ derivados de benciléter) se obtienen por alquilación del alcohol (31) en condiciones de reacción de Mitsunobu (ver esquema 9). El éster (30) se obtiene a partir del 3,4-dihidroxibenzoato de etilo con arreglo a un procedimiento similar a la síntesis del compuesto (4) (M. Klaus, P. Mohr, E. Weiss, solíc. pat. eur. EP 0 350 846 A2).

Por reducción del compuesto (30) con DIBAL-H se obtiene el alcohol (31).

Esquema 9



Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales.

Se efectúa el ensayo siguiente con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I):

ES 2 291 951 T3

Producción y caracterización de la enzima ACC β humana, su uso en los ensayos de actividad de ACC β y en los estudios de inhibición

La clonación del cDNA de la ACC β de tipo muscular humana de longitud completa y su expresión en células HEK293 (ATCC, n° CRL-1573) se efectúa del modo descrito a continuación. Se amplifica el cDNA de la ACC β por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se clona aplicando técnicas estándar de DNA recombinante. La reacción PCR se efectúa con el sistema de PCR con molde llamado Expand Long Template PCR System (Roche Molecular Biochemicals, n° 16818340) y se emplean como molde 0,5 ng de cDNA de músculo de esqueleto humano. Los cebadores empleados para la amplificación PCR se diseñan con arreglo a la secuencia publicada del cDNA de la ACC β humana, aislada a partir de una biblioteca de cDNA de hígado humano (Abul-Elheiga y col., J. Biol. Chem. 272, 10669-10677, 1997). La secuencia del cebador delantero de la ACCB1 es 5'-TTACGCGTGCTAGCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTATC-3'; incluye el sitio de rotura de restricción NheI para la subclonación y una secuencia de consenso de inicio de traducción Kozak que precede al codón de inicio ATG. La secuencia del cebador inverso ACCB8 es: 5'-TTCTCGAGTCAGGTGGAGCCGGGCTGTC-3'; incluye un codón de paro y un sitio de rotura de restricción XhoI para la subclonación. El fragmento de DNA amplificado tiene una longitud aproximada de 7,4 kb y se clona sobre un vector de expresión de mamífero. Los aislados de plásmido resultantes, los pRF33A, B, C, D y E, se transfectan individualmente en células 293 de riñón de embrión humano (HEK293) aplicando un método de transfección de lípidos estándar. Se preparan los extractos de células transfectadas en un tampón de lisis que contiene 0,4 mg/ml de digitonina y se determina la actividad enzimática aplicando un ensayo radiométrico de actividad de la ACC que se describe a continuación. El plásmido pRF33D arroja una actividad máxima y se elige para las transfecciones a gran escala de células HEK293 y para la purificación enzimática.

Las actividades enzimáticas de la ACC en lisados celulares en bruto son muy bajas, por ello se realiza un enriquecimiento de la enzima ACC β expresada en células HEK293 mediante un solo paso de cromatografía de intercambio aniónico. Se cromatografían los lisados celulares en una columna de 5 ml del tipo Econo Pac High Q (BioRad, n° 732-0027). Se eluyen las proteínas fijadas con un gradiente de NaCl de 0 a 1 M en Tris-HCl 50 mM, de pH = 7,5, DTT 1 mM, glicerina del 5%. Se recogen las fracciones de actividad enzimática ACC β elevada y se almacenan a -20°C.

Los ensayos estándar de la enzima ACC β , en un volumen total de 100 μ l, contienen HEPES-KOH 50 mM de pH 7,5, citrato K 10 mM, MgSO₄ 10 mM, ATP 1 mM, DTT 0,1 mM, DMSO del 2%, 0,1 mg/ml de BSA sin ácidos grasos, acetil-CoA 0,2 mM, KHCO₃ 2 mM, [C¹⁴]NaHCO₃ 0,2 mM (50-60 mCi/mmol) y lisado celular o enzima ACC β purificada. Se incuban las mezclas reaccionantes a 37°C durante 45 min y se interrumpen las reacciones por adición de 50 μ l de HCl 2 N. Se incuban las mezclas reaccionantes terminadas a 50°C durante una noche para evaporar el NaHCO₃-[C¹⁴] no incorporado. Se cuantifica el producto de reacción de malonil-CoA marcado con [C¹⁴] por recuento de centelleo líquido después de la adición de 20 μ l de Microscint 20 (Canberra Packard, n° 6013621) en un aparato contador de centelleo de microplacas del tipo TopCount NXT microplate scintillation counter (Canberra Packard).

Se determina la inhibición de la actividad de la ACC β en concentraciones de saturación de sustrato con diluciones dobles en serie de los compuestos de ensayo, que abarcan un intervalo completo de concentraciones de por lo menos dos unidades logarítmicas. Se calculan los valores IC₅₀ con el programa informático GraFit (Erithacus Software Ltd.).

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen valores IC₅₀ comprendidos entre 5 nM y 100 μ M, con preferencia en torno a 1000 nM.

En la tabla siguiente se recogen los valores medidos para algunos compuestos selectos de la presente invención.

compuesto del	ACCB, IC ₅₀ (μ moles/l)
ejemplo 5	42,2
ejemplo 7	1,44
ejemplo 9	15,1
ejemplo 13	5,41
ejemplo 14	11,2
ejemplo 15	3,11
ejemplo 21	0,01
ejemplo 23	0,25

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales soporte idóneos no son solamente los materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 100 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos ilustrativos sirven para describir la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo

a) *3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (4)*

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método descrito en M. Klaus, P. Mohr, E. Weiss, solíc. pat. eur. EP 0350846 A2, 1990.

b) *7-yodo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5)*

Se prepara una solución de 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (4) (726 mg) en CH₂Cl₂ (40 ml) y se le añaden sucesivamente el trifluoroacetato de plata (1,13 g) e yodo (1,06 g). Se observa inmediatamente la precipitación del yoduro de plata. Se agita la mezcla durante 16 h y después se filtra a través de Dicalite. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de Na₂O₃S₂ (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). Se extraen las fases acuosas otra vez con CH₂Cl₂ (50 ml). Después de secar (MgSO₄) se evapora el disolvente, obteniéndose la 7-yodo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5) en forma de aceite ligeramente marrón, EM (ESI) = 304,1 (M)⁺.

c) *(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-trimetil-silano (6b)*

A una mezcla de [PdCl₂(PPh₃)₂] (1,73 g) e yoduro de cobre (I) (845 mg) se le añade en atmósfera de Ar una solución desgasificada de 7-yodo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (7) (15,0 g) en diisopropilami-

ES 2 291 951 T3

na (225 ml) y THF (225 ml). Se añade el trimetilsililacetileno (7,27 g) y se agita la mezcla a 57°C durante una noche. Después de la adición de AcOEt (1 l) y filtración a través de Dicalite se lava la solución con una solución acuosa 1 N de HCl (3 x 1 l) y salmuera (2 x 1 l). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose el (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-trimetil-silano (6b) en forma de aceite marrón.

d) 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6)

Se disuelven todos los materiales del paso c) en THF (200 ml) y se les añaden el MeOH (1 l) y el K₂CO₃ (3,98 g). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h, se diluye con Et₂O (1,2 l) y se extrae con H₂O (2 x 500 ml). Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el disolvente, obteniéndose 8,7 g de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) en forma de aceite marrón oscuro, EM (ESI) = 202,2 (M)⁺.

e) 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo

A una mezcla de 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (1,0 g), 4-bromobenzoato de etilo (1,13 g), [PdCl₂(PPh₃)₂] (174 mg) e yoduro de cobre (I) (94 mg) se le añade en atmósfera de Ar una solución desgasificada de diisopropilamina (20 ml) en THF (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 57°C durante una noche. Después de la adición de AcOEt (100 ml) y filtración a través de Dicalite se lava la solución con una solución acuosa 1 N de HCl (3 x 50 ml) y H₂O (3 x 50 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se evapora el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, heptano/AcOEt = 9/1) y después por HPLC preparativa. Se obtienen 756 mg del 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo en forma de sólido blanco, EM (ESI) = 350,2 (M)⁺.

Ejemplo 2

3,3-dimetil-7-(4-metilsulfanil-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y bromotioanisol. EM (ESI) = 324,2 (M)⁺.

Ejemplo 3

1-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 1-(4-yodofenil)-etanona. EM (ESI) = 320,2 (M)⁺.

Ejemplo 4

7-(4-metoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 1-yodo-4-metoxi-benceno. EM (ESI) = 308,2 (M)⁺.

Ejemplo 5

7-(3-metoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 1-yodo-3-metoxi-benceno. EM (ESI) = 308,2 (M)⁺.

Ejemplo 6

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 4-yodo-fenol en forma de sólido marrón. EM (ESI) = 293,1 (M-H)⁻.

ES 2 291 951 T3

Ejemplo 7

7-(4-etoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 1-etoxi-4-yodo-benceno. EM (ESI) = 322,2 (M)⁺.

Ejemplo 8

10

7-benzo[1,3]dioxol-5-iletinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 5-yodobenzo[1,3]dioxol. EM (ESI) = 322,2 (M)⁺.
- 15

Ejemplo 9

20

7-(2,3-dihidro-benzofuran-5-iletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 5-yodo-2,3-dihidro-benzofurano. EM (ESI) = 320,1 (M)⁺.

Ejemplo 10

6-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-nicotinato de etilo

- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 6-cloronicotinato de etilo. EM (ESI) = 352,4 (M+H)⁺.
- 30

Ejemplo 11

35

7-(4-etoximetil-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

a) *1-bromo-4-etoximetil-benceno (16)*

- Se mantiene en reflujo con agitación durante 5 h una solución de 1,00 g de bromuro de 4-bromobencilo en 20 ml de EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 766 mg del 1-bromo-4-etoximetil-benceno en forma de aceite amarillo, EM (ESI) = 216,1 (M+H)⁺.
- 40

b) *7-(4-etoximetil-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina*

- De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 1-bromo-4-etoximetil-benceno (16) en forma de sólido blanco. EM (ESI) = 336,2 (M)⁺.
- 45

Ejemplo 12

2-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]-5-metil-[1,3,4]oxadiazol

a) *2-(4-yodo-fenil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol (19)*

55

- Se agita a 80°C durante una noche una mezcla del ácido 4-yodobenzoico (1,0 g) y acetohidrazida (329 mg) en POCl₃ (4 ml), después a 100°C durante un día más. Se añade el AcOEt (50 ml) y se lava la mezcla con H₂O (50 ml), una solución acuosa sat. de Na₂CO₃ (50 ml) y H₂O (50 ml). Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH al 25% en agua = 90/9/1). Se obtienen 368 mg del 2-(4-yodo-fenil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol (19) en forma de sólido amarillento, EM (ESI) = 287,0 (M+H)⁺.
- 60

b) *2-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]-5-metil-[1,3,4]oxadiazol*

- De modo similar al ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 2-(4-yodofenil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en forma de sólido blanco. EM (ESI) = 360,1 (M)⁺.
- 65

ES 2 291 951 T3

Ejemplo 13

5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-piridina-2-carboxilato de etilo

5 a) *5-bromo-piridina-2-carboxilato de etilo* (22)

Se tratan 1,17 g del ácido 5-bromo-2-piridinacarboxílico (21), obtenido con arreglo a G.M. Sanders, M. van Dijk y H.C. van der Plas, *Heterocycles* **15**, 213-223, 1981, con SOCl_2 (6 ml) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 2 h. Después de la evaporación del SOCl_2 se trata el residuo a reflujo con una mezcla de tolueno (3 ml) y EtOH absoluto (6 ml). Se ajusta el pH a 8 por adición de una sol. acuosa sat. de Na_2CO_3 y se extrae el producto con Et_2O . Se lava la fase orgánica hasta pH neutro con porciones de H_2O , se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente, obteniéndose 377 mg del 5-bromo-piridina-2-carboxilato de etilo (22) en forma de polvo blanco, EM (ESI) = 232,0 (M+H)⁺.

Como alternativa puede obtenerse el 5-bromo-piridina-2-carboxilato de etilo (22) del modo descrito por R.J. Chambers, A. Marfat, *Synthetic Communications* **27**(3), 515-521, 1997.

b) *5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-piridina-2-carboxilato de etilo*

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 5-bromo-5-piridina-2-carboxilato de etilo (22) en forma de goma. EM (ESI) = 351,1 (M)⁺.

Ejemplo 14

25 *5-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]-2-metil-2H-tetrazol*

a) *5-(4-yodo-fenil)-1H-tetrazol* (24)

30 Se agita a 100°C durante 22 h una mezcla de 4-yodobenzonitrilo (2,0 g), azida sódica (624 mg) y cloruro amónico (514 mg) en DMF. Se evapora la DMF, se suspende el residuo en H_2O y se trata con HCl acuoso conc. Se recoge el material sólido por filtración, se lava con una solución acuosa 1N de HCl y H_2O y se seca con alto vacío. Se obtienen 2,32 g del 5-(4-yodo-fenil)-1H-tetrazol (24) en forma de polvo blanco, EM (ESI) = 270,9 (M-H)⁻.

35 b) *5-(4-yodo-fenil)-2-metil-1H-tetrazol* (25)

Se trata una mezcla de 5-(4-yodo-fenil)-1H-tetrazol (24) (500 mg) y bromuro amónico (1,18 g) en una solución acuosa 1 N de NaOH (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) con yodometano y se agita vigorosamente a t.amb. durante 26 h. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa 1 N de NaOH, una solución acuosa de NH_4Cl y salmuera. Después de secar con MgSO_4 se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash (gel de sílice, de heptano/ CH_2Cl_2 = 1/1 a CH_2Cl_2 puro).

Se obtienen 387 mg del 5-(4-yodo-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (25) en forma de sólido cristalino blanco, EM (ESI) = 286,0 (M)⁺.

45 Se obtienen 105 mg del 5-(4-yodo-fenil)-1-metil-1H-tetrazol (26) como producto secundario, polvo cristalino blanco mate, EM (ESI) = 286,0 (M)⁺.

c) *5-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]-2-metil-2H-tetrazol*

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 7-etinil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (6) (ejemplo 1d) y 5-(4-yodofenil)-2-metil-2H-tetrazol (25) en forma de polvo blanco. EM (ESI) = 361,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

3-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo (10)

60 a) *3-etinil-benzoato de etilo* (9)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al método de T. Iijima, Y. Endo, M. Tsuji, E. Kawachi, H. Kagechika, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.* **47**, 3, 398-404, 1999.

65 b) *7-(4-etoximetil-feniletinil)-3,3-dimetil-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina*

A una mezcla de 3-etinil-benzoato de etilo (9) (50 mg), 7-yodo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5) (87 mg) (ejemplo 1b), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (10 mg) e yoduro de cobre (I) (5,5 mg) se le añade en atmósfera de N_2 una

ES 2 291 951 T3

mezcla desgasificada de THF (2,5 ml) y diisopropilamina (2,5 ml). Después de agitar a t.amb. durante 5,5 h se añade hexano (15 ml) y se lava la mezcla con una solución acuosa 1 N de HCl (2 x 15 ml), H₂O (15 ml) y salmuera (15 ml). Después de secar con MgSO₄ se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash (gel de sílice) hexano/1% de AcOEt). Se obtienen 55 mg del 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo (10) en forma de goma incolora. EM (ESI) = 350,2 (M)⁺.

Ejemplo 16

[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]-morfolin-4-il-metanona

a) *(4-yodo-fenil)-morfolin-4-il-metanona*

Se agita una mezcla de cloruro de 4-yodobenzofilo (500 mg), morfolina (163 mg) y trietilamina (380 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 2 h y después se lava con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose 482 mg de la (4-yodo-fenil)-morfolin-4-il-metanona, semisólido amarillento. EM (ESI) = 318,0 (M+H)⁺.

b) *morfolin-4-il-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-metanona*

A una mezcla de (4-yodo-fenil)-morfolin-4-il-metanona (273 mg) trimetilsililacetileno (169 mg) [PdCl₂(PPh₃)₂] (30 mg) e yoduro de cobre (I) (15 mg) se le añade en atmósfera de Ar una mezcla desgasificada de THF (4,5 ml) y diisopropilamina (4,5 ml). Después de agitar a 57°C durante una noche y efectuar la separación acuosa, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH del 25% = 97/3/0,3) se obtienen 247 mg de la morfolin-4-il-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)metanona en forma de sólido ligeramente marrón. RMN-H¹ (300 MHz): 0,26 (s, 3H); 3,32-3,91 (ancha, 8H); 7,34 (d, J = 6,5, 2H); 7,51 (d, J = 6,5, 2H).

c) *(4-etinil-fenil)-morfolin-4-il-metanona*

Se trata el material obtenido en el paso b) a t.amb. durante 1 h con K₂CO₃ en una mezcla de MeOH (30 ml) y THF (6 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre Et₂O (60 ml) y se lava con H₂O (2 x 60 ml). Después de secar con Na₂SO₄ y evaporar el disolvente se obtienen 110 mg de la (4-etinil-fenil)-morfolin-4-il-metanona, RMN-H¹ (300 MHz): 3,15 (s, 1H); 3,33-3,94 (ancha, 8H); 7,37 (d, J = 6,6, 2H); 7,53 (d, J = 6,6, 2H).

d) *[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]morfolin-4-il-metanona*

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo (10) a partir de la (4-etinil-fenil)-morfolin-4-il-metanona y 7-yodo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5), en forma de aceite viscoso amarillo, EM (ESI) = 392,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-N,N-dimetilbenzamida

a) *4-yodo-N,N-dimetil-benzamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 16a a partir del cloruro de 4-yodobenzofilo, N,N-dimetilamina y trietilamina en CH₂Cl₂ en forma de aceite amarillento, EM (ESI) = 276,0 (M+H)⁺.

b) *N,N-dimetil-4-trimetilsilaniletinil-benzamida*

A una mezcla de 4-yodo-N,N-dimetil-benzamida (237 mg), trimetilsililacetileno (169 mg), [PdCl₂(PPh₃)₂] (30 mg) e yoduro de cobre (I) (15 mg) se le añade en atmósfera de Ar una mezcla desgasificada de THF (4,5 ml) y diisopropilamina (4,5 ml). Después de agitar a 57°C durante una noche y separar la fase acuosa, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH del 25% = 97/3/0,3) se obtiene la N,N-dimetil-4-trimetilsilaniletinil-benzamida en forma de aceite marrón, RMN-H¹ (300 MHz): 0,25 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 7,35 (d, J = 8,5, 2H); 7,49 (d, J = 8,5, 2H).

c) *4-etinil-N,N-dimetil-benzamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para la (4-etinil-fenil)-morfolin-4-ilmetanona (ejemplo 16c) a partir de la N,N-dimetil-4-trimetilsilaniletinil-benzamida. RMN-H¹ (300 MHz): 3,15 (s, 1H); 3,33-3,94 (ancha, 8H); 7,37 (d, J = 6,6, 2H); 7,53 (d, J = 6,6, 2H).

ES 2 291 951 T3

d) 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-N,N-dimetilbenzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo (10) a partir de la 4-etinil-N,N-dimetil-benzamida y de la 7-yodo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5) en forma de sólido ligeramente marrón, EM (ESI) = 699,4 (100, [2M+H]⁺), 350,4 (15, [M+H]⁺).

Ejemplo 18

7-(4-ciclopropilmetoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Procedimiento general de alquilación de 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol (ejemplo 6)

Se disuelve el 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol (ejemplo 6) (100 mg) en 2 ml DMF y se le añaden K₂CO₃ (141 mg), KI (59 mg) y 1,25 equivalentes del bromuro de alquilo. Se agita la mezcla a 80°C durante 22 h. Después de enfriar a t.amb. se añade H₂O y se extrae el producto con 3 porciones de AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con más H₂O y salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose el producto.

Se obtiene la 7-(4-ciclopropilmetoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina por alquilación con bromuro de ciclopropilmetilo en forma de sólido parduzco, EM (ESI) = 349,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

7-[4-(2-metoxi-etoxi)-feniletinil]-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general descrito en el ejemplo 18 por alquilación del 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol (ejemplo 6) con bromuro de 2-metoxietilo, en forma de sólido parduzco, EM (ESI) = 353,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenoxi]-acetonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general descrito en el ejemplo 18 por alquilación del 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol (ejemplo 6) con 2-bromo-acetonitrilo, en forma de sólido parduzco, EM (ESI) = 334,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

3,3-dimetil-7-(4-propoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general descrito en el ejemplo 18 por alquilación de 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol (ejemplo 6) con bromuro de n-propilo en forma de sólido parduzco, EM (ESI) = 337,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

3,3-dimetil-7-(4-oxiranilmetoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general descrito en el ejemplo 18 por alquilación del 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol (ejemplo 6) con epibromhidrina, en forma de sólido parduzco, EM (ESI) = 351,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilmetoxi)-benzoato de etilo

a) ditosilato del 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (2)

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método descrito en R. Bird, G. Griffiths, G.F. Griffiths, C.J.M. Stirling, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 579, 1982, o con arreglo a M. Klaus, P. Mohr, E. Weiss, solicitud pat. eur. EP 0 350 846 A2, 1990.

ES 2 291 951 T3

b) 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carboxilato de etilo (30)

Se disuelve el 3,4-dihidrobenzoato de etilo (20,0 g) en DMF (300 ml) y se calienta la solución a 40°C. Después de añadir K_2CO_3 se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 h y después se le añade el ditosilato de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (49,9 g) en DMF (240 ml). Se agita la mezcla a 140°C durante 5 h, se vierte sobre hielo y se extrae el producto con Et_2O . Se lava la fase orgánica con H_2O , se seca con $MgSO_4$ y se evapora el disolvente. Por destilación (126°C, 0,5 mbar) se obtienen 19,8 g de 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carboxilato de etilo (30) en forma de líquido incoloro, EM (ESI) = 250,1 (M)⁺.

c) (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31)

Se disuelve el 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carboxilato de etilo (30) (9,00 g) en THF (150 ml) y se le añade lentamente una solución 1,5 M de hidruro de diisobutil-aluminio en tolueno (120 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a t.amb. durante 1 h, se enfría a -30°C y se le añade cuidadosamente H_2O (120 ml). Después de dejar subir la temperatura hasta t.amb. se añade una solución acuosa de HCl al 20% (100 ml). Se recoge la fase etérea, se lava con H_2O , se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. Por cromatografía flash (gel de sílice, hexano/AcOEt = 4/1) se obtienen 7,25 g del (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31), EM (ESI) = 208,1 (M)⁺.

d) 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilmetoxi)-benzoato de etilo

A una mezcla del (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31) (100 mg), PPh_3 fijada sobre polímero (412 mg, ~3 mmoles/g sobre poliestireno) y 4-hidroxibenzoato de etilo en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añade el azodicarboxilato de di-tert-butilo (111 mg). Se agita la mezcla durante 1 h, se separa el polímero por filtración y se evapora el disolvente. Por cromatografía flash se obtienen 74 mg del 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilmetoxi)-benzoato de etilo en forma de aceite incoloro, EM (ESI) = 357,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

7-(4-isopropil-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

De modo similar al método descrito en el ejemplo 23 se obtiene la 7-(4-isopropil-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina a partir del (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31) y del 4isopropilfenol. EM (ESI) = 344,4 (M+ NH_4)⁺.

Ejemplo 25

3,3-dimetil-7-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 23 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31) y 4(metiltio)fenol. EM (ESI) = 331,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

7-(3-etoxi-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 23 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31) y del 3-etoxifenol. EM (ESI) = 346,2 (M+ NH_4)⁺.

Ejemplo 27

7-(4-etil-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 23 se obtiene la 7-(4-etil-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina a partir del (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31) y 4-etilfenol. EM (ESI) = 346,2 (M+ NH_4)⁺.

Ejemplo 28

7-(4-metoxi-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 23 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-metanol (31) y 4-metoxifenol. EM (ESI) = 332,3 (M+ NH_4)⁺.

ES 2 291 951 T3

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
capa de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la composición de capa de película recién descrita.

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

ES 2 291 951 T3

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

5	compuesto de la fórmula I	3,0 mg
	polietilenglicol 400	150,0 mg
10	fenol	4,7 mg
	carbonato sódico, cantidad suficiente para	pH final = 7
15	agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

Ejemplo D

Por métodos convencionales se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes.

25 *Contenido de la cápsula*

30	compuesto de la fórmula I	5,0 mg
	cera amarilla	8,0 mg
	aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
35	aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
	aceite de soja	110,0 mg
40	peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
	cápsula de gelatina	
45	gelatina	75,0 mg
	glicerina 85 %	32,0 mg
50	Karion 83	8,0 mg
		(materia seca)
55	dióxido de titanio	0,4 mg
	óxido de hierro amarillo	1,1 mg

60 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda y su contenido se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

65

ES 2 291 951 T3

Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

5	compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
	lactosa, polvo fino	1015,0 mg
10	celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
15	polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
	estearato magnésico	10,0 mg
20	aditivos saborizantes	1,0 mg

25 Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

30

35

40

45

50

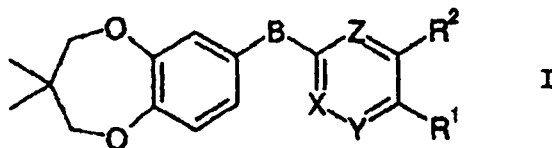
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



en la que

B es $-C\equiv C-$ o $-CHR^3-O-$;

R^3 es H o alquilo C_{1-3} ;

X, Y y Z son $C-R^4$ o N y por lo menos uno de X, Y y Z es $C-R^4$;

R^4 es H o alquilo C_{1-7} ;

R^1 y R^2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:

H,

alquilo C_{1-7} ,

(alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} ;

$-COOR^5$ o $-COR^5$, en los que R^5 es H o alquilo C_{1-7} ,

$-OR^6$, en el que R^6 es H, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, $-(CH_2)_n-CN$ o $-(CH_2)_n-OR^7$ y R^7 es H o alquilo C_{1-7} , en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3;

$-SR^8$, en el que R^8 es H, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3;

$-CONR^9R^{10}$, en el que R^9 y R^{10} son H, alquilo C_{1-7} o en el que NR^9R^{10} puede formar un anillo que tenga de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O adicionales;

y un anillo heteroaromático de cinco eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o por alquilo C_{1-7} ;

o bien R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación I, en la que uno de R^1 o R^2 es hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R^1 o R^2 se elige entre el grupo formado por:

alquilo C_{1-7} ,

(alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} ;

$-COOR^5$, en el que R^5 es alquilo C_{1-7} ,

$-OR^6$, en el que R^6 es H, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ -heterociclilo, $-(CH_2)_n-CN$ o $-(CH_2)_n-OR^7$ y R^7 es H o alquilo C_{1-7} , en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3;

$-SR^8$, en el que R^8 es alquilo C_{1-7} ;

$-CONR^9R^{10}$, en el que R^9 y R^{10} son H, alquilo C_{1-7} o en el que NR^9R^{10} puede formar un anillo que tenga de 3 a 7 átomos, dicho anillo incluye opcionalmente uno o más átomos de N o de O adicionales;

y un anillo heteroaromático de cinco eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o por alquilo C₁₋₇.

4. Compuestos de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R¹ o R² se elige entre el grupo formado por:

alquilo C₁₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

-COOR⁵, en el que R⁵ es H o alquilo C₁₋₇,

-OR⁶, en el que R⁶ es H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_m-cicloalquilo, -(CH₂)_m-heterociclilo, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_n-OR⁷ y R⁷ es H o alquilo C₁₋₇, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3;

-SR⁸, en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇.

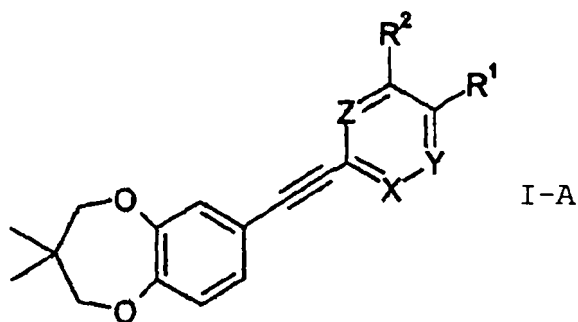
5. Compuestos de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R¹ o R² es -COOR⁵ y R⁵ es H o alquilo C₁₋₇.

6. Compuestos de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R¹ o R² se elige entre el grupo formado por (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇; -OR⁶, en el que R⁶ es H, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_m-cicloalquilo, -(CH₂)_m-heterociclilo, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_n-OR⁷ y R⁷ es H o alquilo C₁₋₇, en los que m es el número 0, 1, 2 ó 3 y n es el número 1, 2 ó 3; y -SR⁸, en el que R⁸ es alquilo C₁₋₇.

7. Compuestos de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R¹ o R² es un anillo heteroaromático de cinco eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, que está sustituido por H o alquilo C₁₋₇.

8. Compuestos de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos, dicho anillo contiene opcionalmente uno o más átomos de N o de O.

9. Compuestos de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, que tienen la fórmula



en la que

X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y

las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Compuestos de la fórmula (I-A)), según la reivindicación 9, en la que X, Y y Z son -CR⁴ y R⁴ es hidrógeno.

11. Compuestos de la fórmula (I-A) según las reivindicaciones 9 ó 10, elegidos entre el grupo formado por:

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo;

3-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-benzoato de etilo;

3,3-dimetil-7-(4-metilsulfanil-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

7-(4-metoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

ES 2 291 951 T3

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenol;

7-(4-etoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina

7-(4-etoximetil-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

2-[4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-fenil]metil-[1,3,4]oxadiazol;

7-(4-ciclopropilmetoxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

3,3-dimetil-7-(4-propoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina;

y

3,3-dimetil-7-(4-oxiranilmetoxi-feniletinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina.

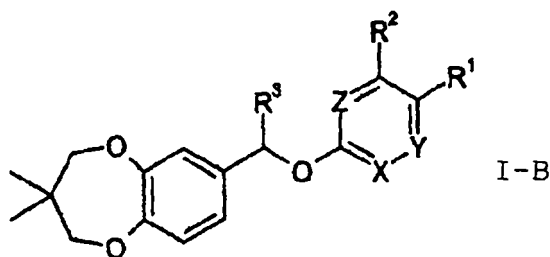
12. Compuestos de la fórmula (I-A), según la reivindicación 9, en la que uno de X, Y o Z es N los demás son -CR⁴ y R⁴ es hidrógeno.

13. Compuestos de la fórmula (I-A) según las reivindicaciones 9 ó 12, elegidos entre el grupo formado por:

6-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-nicotinato de etilo; y

5-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-iletinil)-piridina-2-carboxilato de etilo.

14. Compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula



en la que

X, Y, Z, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y

las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Compuestos de la fórmula (I-B), en la que X, Y y Z son CR⁴ y R⁴ es hidrógeno.

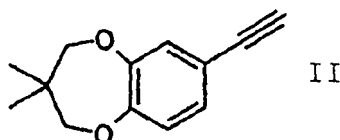
16. Compuestos de la fórmula (I-B) según las reivindicaciones 14 ó 15, elegidos entre el grupo formado por:

4-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilmetoxi)-benzoato de etilo; y

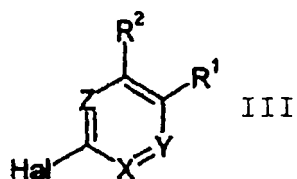
7-(3-etoxi-fenoximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina.

17. Proceso de obtención de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, dicho proceso consiste en:

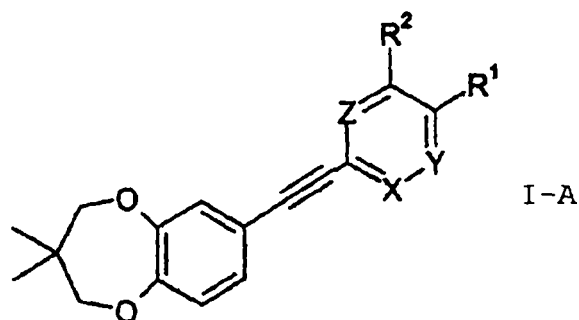
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo de la fórmula

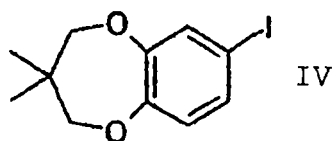


en la que Hal es bromuro o yoduro y X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula

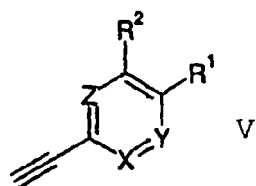


en la que X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o bien, como alternativa,

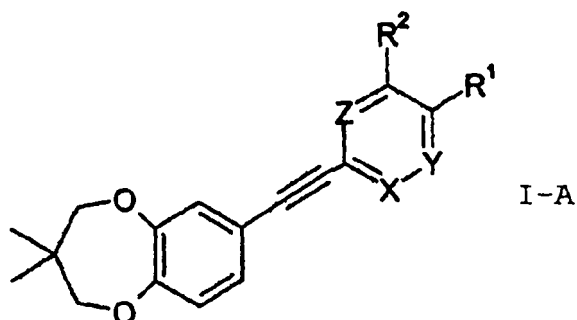
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un alquino de la fórmula

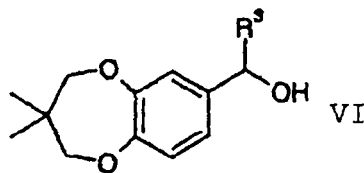


en la que X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula

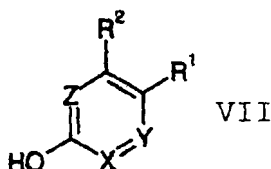


en la que X, Y, Z, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o bien, como alternativa,

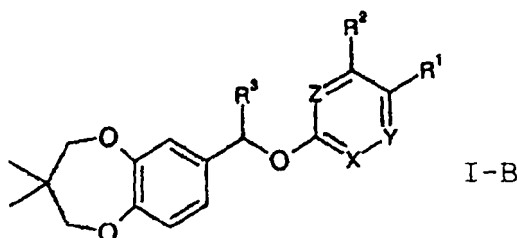
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que R^3 es H o alquilo C_{1-3} , con un compuesto de la fórmula



en la que X, Y, Z, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula



en la que X, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 cuando se obtienen por un proceso definido en la reivindicación 17.

19. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 19 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que pueden modularse con inhibidores de la $ACC\beta$.

21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades que se modulan con inhibidores de la $ACC\beta$.

23. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades que se modulan con inhibidores de la $ACC\beta$.

24. El uso según la reivindicación 23 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular los niveles bajos de colesterol HDL, los niveles altos de colesterol LDL o los niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la obesidad y la dislipidemia.

25. El uso según la reivindicación 24 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes, con preferencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, la obesidad o la dislipidemia.