



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 225**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01) **C07D 498/04** (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01) **A61K 31/553** (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01) **A61K 31/395** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01982492 .9**

96 Fecha de presentación : **15.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1339709**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **Derivados benzoheterocíclicos inhibidores de la farnesil-transferasa.**

30 Prioridad: **21.11.2000 EP 00204149**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.11.2009

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Patent Department, Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Angibaud, Patrick, R.;**
Venet, Marc y
Poncelet, Virginie, S.

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

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 benzoheterocíclicos inhibidores de la farnesil-transferasa.

La presente invención se refiere a nuevos derivados benzoheterocíclicos, la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos y el uso de estos compuestos como medicamento, así como a métodos de tratamiento por administración de dichos compuestos.

Los oncogenes codifican frecuentemente componentes proteínicos de caminos de transducción de señales que conducen a la estimulación del crecimiento celular y la mitogénesis. La expresión de los oncogenes en células cultivadas conduce a transformación celular, caracterizada por la capacidad de las células para crecer en agar blando y el crecimiento de las células como focos densos que carecen de la inhibición de contacto exhibida por las células no transformadas. La mutación y/o sobreexpresión de ciertos oncogenes está asociada frecuentemente con el cáncer humano. Un grupo particular de oncogenes se conoce como *ras*, que han sido identificados en mamíferos, aves, insectos, moluscos, plantas, hongos y levaduras. La familia de oncogenes *ras* de mamífero está constituida por tres miembros principales ("isoformas"): los oncogenes H-*ras*, K-*ras* y N-*ras*. Estos oncogenes *ras* codifican proteínas altamente afines conocidas genéricamente como p21^{ras}. Una vez fijada(s) a las membranas plasmáticas, las formas mutantes u oncogénicas de p21^{ras} proporcionarán una señal para la transformación y el crecimiento incontrolado de células tumorales malignas. Para adquirir este potencial de transformación, el precursor de la oncoproteína p21^{ras} debe sufrir una farnesilación catalizada enzimáticamente del residuo cisteína localizado en un tetrapéptido carboxil-terminal. Por consiguiente, los inhibidores de la enzima que cataliza esta modificación, es decir la farnesil-transferasa, impedirán la fijación a la membrana de p21^{ras} y bloquearán el crecimiento aberrante de los tumores transformados por *ras*. Por tanto, está aceptado generalmente en la técnica que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden ser muy útiles como agentes anticáncer para tumores en los cuales *ras* contribuye a la transformación.

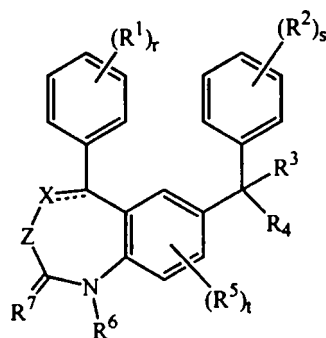
Dado que las formas oncogénicas mutantes de *ras* se encuentran frecuentemente en muchos cánceres humanos, muy notablemente en más del 50% de los carcinomas de colon y páncreas (Kohl *et al.*, *Science*, vol. 260, 1834-1837, 1993), se ha sugerido que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden ser muy útiles contra estos tipos de cáncer.

En EP-0.371.574 se describen derivados de quinolina y quinolinona sustituidos con (1*H*-azol-1-ilmetilo) que suprimen la eliminación del plasma de ácidos retinoicos. Algunos de estos compuestos tienen también la capacidad de inhibir la formación de andrógenos por las progestinas y/o inhibir la acción del complejo enzimático de las aromatasas.

En WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 y WO 98/49157, se describen derivados de 2-quinolona que exhiben actividad inhibidora de la farnesil-transferasa. WO 00/39082 describe una clase de nuevos compuestos de quinolina condensados en 1,2, que llevan un imidazol enlazado a nitrógeno o carbono, que exhiben actividad inhibidora de la farnesil-protein-transferasa y la geranilgeranil-transferasa. Otros compuestos de quinolona que tienen actividad inhibidora de la farnesil-transferasa se describen en WO 00/12498, 00/12499, 00/47574 y 01/53289.

Inesperadamente, se ha encontrado que los presentes nuevos compuestos benzoheterocíclicos exhiben actividad inhibidora de la farnesil-protein-transferasa.

La presente invención concierne a compuestos de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido o forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde la línea de trazos representa un enlace opcional;

r y s son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

t es 0, 1, 2 ó 3;

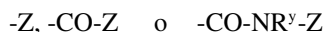
ES 2 328 225 T3

X es -NH-, -O-, o -S- (cuando el enlace opcional representado por la línea de trazos está ausente) o -N= (cuando el enlace opcional representado por la línea de trazos está presente);

Z es alcanodifilo C₁₋₂, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₄ (sustituido opcionalmente con hidroxilo), arilalquiloC₁₋₄, alquilo-
xiC₁₋₄-alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄, mono- o dialquilaminoalquiloC₁₋₄, alquiltio
C₁₋₄-alquiloC₁₋₄, o arilo;

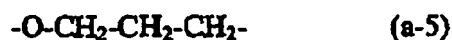
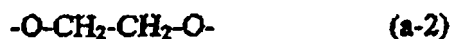
cada uno de R¹ y R² es independientemente azido, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_p-ciclo-
alquiloC₃₋₁₀, cianoalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, hidroxycarbonilalquilo-
xiC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, R²⁴S-alquiloC₁₋₆, trihalometilo, arilalquiloC₁₋₆, Het²-alquiloC₁₋₆, -alquilC₁₋₆-N
R²²R²³, -alquilC₁₋₆NR²²alquilC₁₋₆-NR²²R²³, -alquilC₁₋₆-NR²²-Het², -alquilC₁₋₆NR²²-, alquiloxiC₁₋₆-al-
quiloC₁₋₆, -alquilC₁₋₆NR²²-alquilC₁₋₆-S-alquilC₁₋₆-Ar², -alquilC₁₋₆NR²²-alquilC₁₋₆-S-alquiloC₁₋₆, -alquil
C₁₋₆NR²²alquilC₁₋₆-Ar² (en el cual el resto alquiloC₁₋₆ adyacente al Ar² está sustituido op-
cionalmente con alquiloxicarboniloC₁₋₆), -alquilC₁₋₆NR²²alquilC₁₋₆-Het², -alquilC₁₋₆NR²²CO-
alquiloC₁₋₆, -alquilC₁₋₆NR²²COAlkAr², -alquilC₁₋₆NR²²COAr², alquilsulfonilaminoC₁₋₆-alquiloC₁₋₆,
alquiloxiC₁₋₆, hidroxialquiloxiC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆-alquiloxiC₁₋₆, -O-alquilC₁₋₆-NR²²NR²³, trihalometoxi,
arilalquiloxiC₁₋₆, Het²-alquiloxiC₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cianoalqueniloC₂₋₆, -alquenilC₂₋₆-N
R²²R²³, hidroxycarbonilalqueniloC₂₋₆, alquiloxicarbonilC₁₋₆-alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, -CHO,
alquilcarboniloC₁₋₆, hidroxialquilcarboniloC₁₋₆, hidroxycarbonilo, alquiloxicarboniloC₁₋₆, -CONR²²R²³,
-CONR²²-alquilC₁₋₆NR²²R²³, -CONR²²-alquilC₁₋₆-Het², -CONR²²-alquilC₁₋₆-Ar², -CONR²²-Het², -CON
R²²Ar², -CONR²²-O-alquiloC₁₋₆, -CONR²²-alqueniloC₁₋₆, -NR²²R²³, -OC(O)R²⁴, -CR²⁴=NR²⁵, -CR²⁴=N-OR²⁵,
-NR²⁴C(O)NR²²R²³, -NR²⁴SO₂R²⁵, -NR²⁴C(O)R²⁵, -S(O)₀₋₂R²⁴, -SO₂NR²⁴R²⁵, -C(NR²⁶R²⁷)=NR²⁸; -Sn(R²⁴)₃,
-SiR²⁴R²⁴R²⁵, -B(OR²⁴)₂, -P(O)OR²⁴OR²⁵, Ar²oxi, Het²-oxi,

o un grupo de fórmula



en las cuales R^y es hidrógeno o alquiloC₁₋₄, y Z es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miem-
bros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando el
anillo fenilo o heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada
uno independientemente de halo, ciano, -COOR²⁴, aminocarbonilo, alquiltio C₁₋₆, hidroxilo, -NR²²R²³,
alquilsulfonilaminoC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆ o fenilo; o

dos sustituyentes R¹ o R² adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula



p es 0 a 5;

R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆ y se definen independientemente para cada iteración
de p que excede de 1;

R²² y R²³ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o -(CR²⁰R²¹)_p-cicloalquiloC₃₋₁₀, o junto con el átomo
de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos
o tres heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y sustituido opcionalmente con
uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆,
haloalquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, OCF₃, hidroxycarbonilo, alquiloxicarboniloC₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di-
(alquilC₁₋₆)amino-carbonilo, amino, mono- o di(alquilC₁₋₆)amino, alquilsulfonilaminoC₁₋₆, oxima, o fenilo;

R²⁴ y R²⁵ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_p-cicloalquiloC₃₋₁₀ o arilalquiloC₁₋₆;

R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son independientemente hidrógeno y alquiloC₁₋₆ o C(O)alquiloC₁₋₆;

R^3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ -cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , arilalquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} alquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilalquilo C_{1-6} , alquilcarbonil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquiloxycarbonil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} N- $R^{22}R^{23}$, -alquil C_{1-6} -CONR $^{22}R^{23}$, arilalquilo C_{1-6} , Het 2 -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , -alqueno C_{2-6} NR $^{22}R^{23}$, alquino C_{2-6} , hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o Het 2 ; o un radical de fórmula



en donde R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ -cicloalquilo C_{3-10} , arilalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , arilo, un grupo de fórmula $-NR^{22}R^{23}$ o $-alquilC_{1-6}C(O)O$ -alquil $C_{1-6}NR^{22}R^{23}$, o un radical de fórmula $-Alk-OR^{13}$ o $-Alk-NR^{14}R^{15}$;

R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} ;

R^{12} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ -cicloalquilo C_{3-10} , alquilcarbonil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, alquiloxi C_{1-6} , un grupo de fórmula $-NR^{22}R^{23}$, alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , arilalquilcarbonilo C_{1-6} , Het 2 alquilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilo, alquiloxycarbonilo C_{1-6} , trihaloalquiloxycarbonilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilcarbonilo C_{1-6} , aminocarbonilo, mono- o di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo en donde el resto alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de sustituyentes arilo y alquiloxycarbonilo C_{1-6} ; aminocarbonilcarbonilo, mono- o di(alquil C_{1-6})-aminoalquilcarbonilo C_{1-6} , o un radical de fórmula $-Alk-OR^{13}$ o $-Alk-NR^{14}R^{15}$;

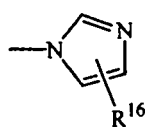
en donde Alk es alcanodifilo C_{1-6} ;

R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} ;

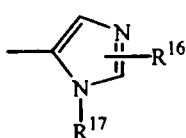
R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} ;

R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} ;

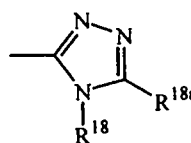
R^4 es un radical de fórmula



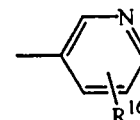
(c-1)



(c-2)



(c-3)



(c-4)

en donde R^{16} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ cicloalquilo C_{3-10} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , un grupo de fórmula $-NR^{22}R^{23}$, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo C_{1-6} o arilo,

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluorometilalquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilalquilo C_{1-6} , alquiloxycarbonil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , mono- o di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo o $-alquilC_{1-6}P(O)OR^{24}OR^{25}$;

R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , arilalquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;

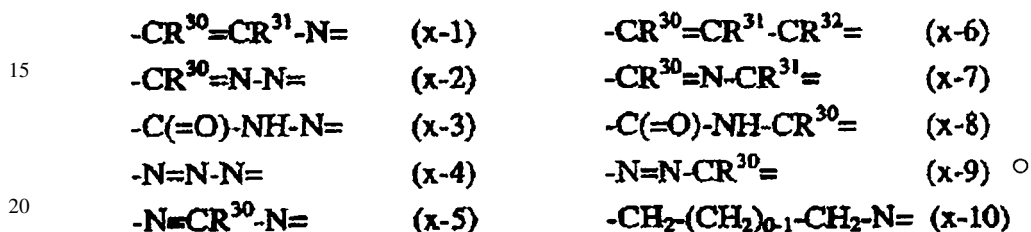
R^{18a} es hidrógeno, -SH o -S-alquilo C_{1-4} ;

ES 2 328 225 T3

R⁵ es ciano, hidroxilo, halo, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, alquenoC₂₋₆, alquenoC₂₋₆, alquiloC₁₋₆, arilalquiloC₁₋₆, Het²alquiloC₁₋₆, hidroxycarbonilo, alquiloC₁₋₆, o un grupo de fórmula -NR²²R²³ o -CONR²²R²³;

5 R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CF₃, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, cianoalquiloC₁₋₆, -alquiloC₁₋₆CO₂R²⁴, aminocarbonilalquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆-NR²²R²³, R²⁴SO₂, R²⁴SO₂alquiloC₁₋₆, -alquiloC₁₋₆-OR²⁴, -alquiloC₁₋₆-SR²⁴, -alquiloC₁₋₆CONR²², -alquiloC₁₋₆-NR²²R²³, -alquiloC₁₋₆-CONR²²-alquiloC₁₋₆-Het², -alquiloC₁₋₆-CONR²²alquiloC₁₋₆-Ar², -alquiloC₁₋₆CONR²²-Het², -alquiloC₁₋₆CONR²²Ar², -alquiloC₁₋₆CONR²²-O-alquiloC₁₋₆, -alquiloC₁₋₆CONR²²-alquenoC₁₋₆, -Alk-Ar² o AlkHet²;

10 R⁷ es oxígeno o azufre; o R⁶ y R⁷ forman juntos un radical trivalente de fórmula:



en donde cada R³⁰, R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -OR²⁴, -COOR²⁴, -NR²²R²³, -alquiloC₁₋₆OR²⁴, -alquiloC₁₋₆SR²⁴, R²³R²²N-alquiloC₁₋₆, -CONR²²R²³, alquenoC₂₋₆, alquenoC₂₋₆Ar², alquenoC₂₋₆Het², ciano, amino, tio, alquiltio C₁₋₆, -O-Ar², -S-Ar² o Ar²²;

30 Ar² es fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -alquiloC₁₋₆NR²²R²³, alquiloC₁₋₆, OCF₃, hidroxycarbonilo, alquiloC₁₋₆, ariloxi, -NR²²R²³, alquilsulfonilaminoC₁₋₆, oxima o fenilo, o un sustituyente bivalente de fórmula -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-;

35 Het² es un radical heterocíclico mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -alquiloC₁₋₆NR²²R²³, alquiloC₁₋₆, OCF₃, hidroxycarbonilo, alquiloC₁₋₆, -CONR²²R²³, -NR²²R²³, alquilsulfonilaminoC₁₋₆, oxima o fenilo.

Como se utiliza en las definiciones que anteceden y más adelante en esta memoria, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquiloC₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como v.g. metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y análogos; alquiloC₁₋₆ incluye alquiloC₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, pentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo y análogos; alcanodifilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes lineales y de cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodifilo, 1,3-propanodifilo, 1,4-butanodifilo, 1,5-pentanodifilo, 1,6-hexanodifilo y los isómeros ramificados de los mismos; haloalquiloC₁₋₆ define alquiloC₁₋₆ que contiene uno o más sustituyentes halo, por ejemplo trifluorometilo; alquenoC₂₋₆ define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, y análogos. El término "S(O)" se refiere a un sulfóxido y "S(O)₂" a una sulfona. Arilo define fenilo, naftalenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ o trifluorometilo, ciano o hidroxycarbonilo.

Debe entenderse que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento de dicha forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, y los ácidos afines; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos afines.

El término sales de adición de ácido comprende también los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos.

65 El término formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I), como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de

un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla entre ellas deben entenderse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautómeras. Dichas formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, debe entenderse que están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se utilice en lo sucesivo, debe entenderse que el término “compuestos de fórmula (I)” incluye también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisómeras.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen aquéllos en los cuales se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- r y s son cada uno independientemente 0, 1 ó 2;
- t es 0 ó 1;
- Z es alcanodiílo C₁₋₂;
- R¹ es halo, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, trihalometilo, trihalometoxi, alquenoC₂₋₆, hidroxycarbonilalquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, aminoalquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, hidroxycarbonilo, alquiloC₁₋₆, -CONR²²R²³, o -CH=NOR²⁵; o dos sustituyentes R¹ adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula



- R² es halo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, ciano-alquiloC₁₋₆, -alquiloC₁₋₆NR²²R²³; cianoalquenoC₂₋₆, -NR²²R²³, CHO, -CR²⁴=N-OR²⁵, alquiloC₁₋₆, -CONR²²R²³; o

dos sustituyentes R², adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula



- R³ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀, haloalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, -alquiloC₁₋₆NR²²R²³, Het²-alquiloC₁₋₆, -alquenoC₂₋₆N-R²²R²³, o -Het²; o un grupo de fórmula



en donde R¹⁰ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, o un grupo de fórmula -Alk-OR¹³ o -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R¹² es hidrógeno, hidroxi, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, alquiloC₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆, aril-alquilcarboniloC₁₋₆, Het²-alquilcarboniloC₁₋₆, aminocarbonilo, o un radical de fórmula -Alk-OR¹³ o Alk-NR¹⁴R¹⁵;

en donde Alk es alcanodiílo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀;

R¹⁴ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀;

R¹⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

ES 2 328 225 T3

- R^4 es un radical de fórmula (c-2) o (c-3)

en donde R^{16} es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} ,

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} o trifluorometilo;

R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-(CR^{20}R^{21})_p$ cicloalquilo C_{3-10} ;

R^{18a} es hidrógeno;

- R^5 es ciano, halo, alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , alquil-oxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;
- R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-alquilC_{1-6}CO_2R^{24}$, $-alquilC_{1-6}-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-Alk-Ar^2$, $-AlkHet^2$ o $-(CR^{20}R^{21})_p$ cicloalquilo C_{3-10} ,
- R^7 es oxígeno o azufre; o R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-1), (x-2), (x-3), (x-4) o (x-9),
- Het^2 es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tiofenilo, tiazolilo u oxazolilo, o un anillo heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros, especialmente uno en el cual un anillo de benceno está condensado con un anillo heterocíclico que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, por ejemplo indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o benzodioxolanilo.

Un grupo de compuestos interesantes está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- Z es alcanodifilo C_{1-2} ;
- r es 0, 1 ó 2;
- s es 0 ó 1;
- t es 0;
- R^1 es halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o dos sustituyentes R^1 orto uno con respecto al otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula (a-1);
- R^2 es halo, ciano, nitro, CHO, $-CR^{24}=N-OR^{25}$ en el cual R^{24} es hidrógeno y R^{25} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o dos sustituyentes R^2 orto uno con respecto al otro en el anillo de fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula (a-1);
- R^3 es Het^2 o un grupo de fórmula (b-1) o (b-3) en

donde

R^{10} es hidrógeno o un grupo de fórmula $Alk-OR^{13}$,

R^{11} es hidrógeno;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-6} , o mono- o di(alquil C_{1-6}) aminoalquilcarbonilo C_{1-6} ;

Alk es alcanodifilo C_{1-6} y R^{13} es hidrógeno;

- R^4 es un grupo de fórmula (c-2) o (c-3) en donde

R^{16} es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{18a} es hidrógeno;

ES 2 328 225 T3

- R⁶ es hidrógeno, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, -alquil-C₁₋₆CO₂R²⁴, aminocarbonilalquiloC₁₋₆, -Alk-Ar² o -AlkHet² o alquiloC₁₋₆;
- R⁷ es oxígeno o azufre; o R⁶ y R⁷ forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-1), (x-2), (x-3), (x-4) o (x-9)
- arilo es fenilo.

Un grupo particular de compuestos está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Z es alcanodiflo C₁₋₂, r es 0 ó 1, s es 1, t es 0, R¹ es halo, alquiloC₁₋₆ o forma un radical divalente de fórmula (a-1), R² es halo, ciano o alquiloC₁₋₆, R³ es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R¹⁰ es hidrógeno o -Alk-OR¹³, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno o alquilcarboniloC₁₋₆ y R¹³ es hidrógeno; R⁴ es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en donde R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es alquiloC₁₋₆, R¹⁸ es alquiloC₁₋₆, R^{18a} es hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CH₂-cicloalquiloC₃₋₁₀, -alquilC₁₋₆CO₂R²⁴ (R²⁴ = H, Et), aminocarbonilalquiloC₁₋₆, -Alk-Ar² o -AlkHet²; R⁷ es oxígeno o azufre; o R⁶ y R⁷ forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-2), (x-3), o (x-4).

Compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Z es alcanodiflo C₁₋₂, r es 0 ó 1, s es 1, t es 0, R¹ es halo, preferiblemente cloro y muy preferiblemente 3-cloro, R² es halo, preferiblemente 4-cloro o 4-fluoro, o ciano, preferiblemente 4-ciano, R³ es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno, R⁴ es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en donde R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es alquiloC₁₋₆, R¹⁸ es alquiloC₁₋₆, R^{18a} es hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CH₂-cicloalquiloC₃₋₁₀ o -alquilC₁₋₆Ar²; R⁷ es oxígeno o azufre; o R⁶ y R⁷ forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-2) o (x-4).

Compuestos especialmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde X es -S-, Z es -CH₂-, r y s son 1, t es 0, R¹ es halo, preferiblemente cloro y muy preferiblemente 3-cloro, R² es halo, preferiblemente cloro y muy preferiblemente 4-cloro, o ciano, preferiblemente 4-ciano, R³ es un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno y R¹² es hidrógeno, R⁴ es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en donde R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es alquiloC₁₋₆, preferiblemente metilo, R¹⁸ es alquiloC₁₋₆ preferiblemente metilo, R^{18a} es hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CH₂-cicloalquiloC₃₋₁₀ o -alquilAr²; R⁷ es oxígeno o azufre; o R⁶ y R⁷ forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-4).

Los compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son:

5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-ilmetil)-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2(3*H*)-ona,

5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona,

5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzoxazepina-2(3*H*)-tiona,

7-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona,

6-(3-clorofenil)-a-(4-clorofenil)-a-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*-tetrazolo[1,5-*a*][1,4]benzo-diazepina-8-metanamina,

5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona,

(B)-6-(3-clorofenil)α(4-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*]-[4,1]benzotiazepina-8-metanamina,

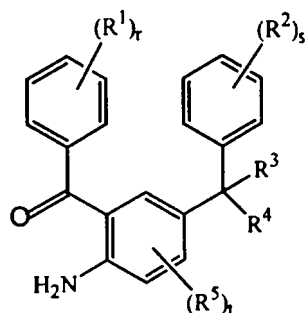
6-(3-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*]-[4,1]benzotiazepina,

6-(3-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-5,1-benzotiazocin-2-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos se pueden preparar de manera convencional, por ejemplo por un proceso que comprende:

(a) someter a ciclación un compuesto de fórmula (II):

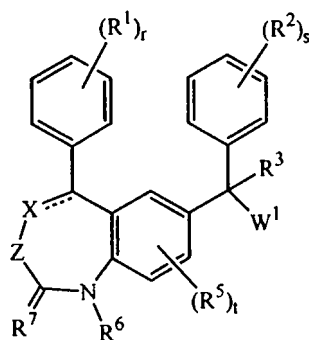


(II)

para formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^6 es hidrógeno y R^7 es oxígeno;

o

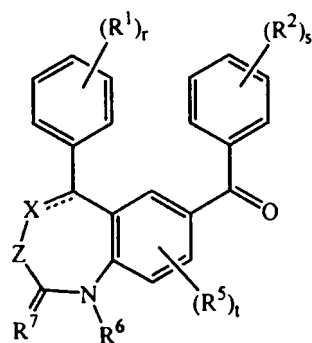
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la cual W^1 es un grupo reemplazable, con un reactivo de imidazol que sirve para reemplazar el grupo W^1 con un grupo R^4 de fórmula (c-1); o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

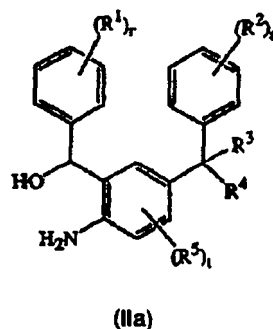
con un reactivo de imidazol para formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^4 es un grupo de fórmula (c-2), o con un reactivo de 3-mercapto-4-alkil C_{1-6} -1,2,4-triazol para formar el derivado correspondiente de 3-mercapto-4-alkil C_{1-6} -1,2,4-triazol, que se somete opcionalmente a metilación para formar el derivado correspondiente de 3-metilmercapto, y eliminar subsiguientemente el grupo 3-mercapto o 3-metilmercapto para formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^4 es un grupo de fórmula (c-3) en la cual R^{18} es un grupo alkil C_{1-6} ; o con un reactivo de 3-bromopiridilo para formar un compuesto de fórmula (I) en donde R^4 es un grupo de fórmula (c-4);

y, opcionalmente, efectuar una o más de las conversiones siguientes en cualquier orden deseado:

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I);
- (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iii) convertir una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto de fórmula (I) originario;
- (iv) preparar una forma estereoquímicamente isómera de un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Con relación al proceso a), éste puede efectuarse por ejemplo como sigue:

i) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la cual X es -O-, un compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro de sodio para formar un compuesto de fórmula (IIa):

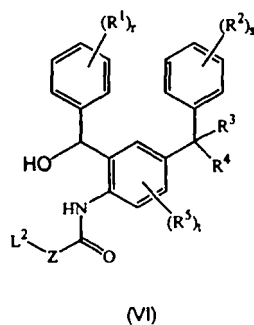


y el compuesto resultante de fórmula (IIa) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V):



en la cual L^1 y L^2 son halo, por ejemplo bromo, efectuándose la reacción ventajosamente en un disolvente inerte tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como carbonato de potasio acuoso o trietilamina,

para formar un compuesto de fórmula (VI):



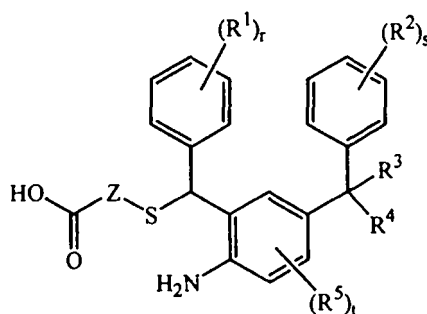
y ciclación subsiguiente del último compuesto, preferiblemente en un disolvente alcohólico en presencia de una base fuerte tal como terc-butilato de potasio;

ii) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la cual X es -S-, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio para formar un compuesto de fórmula (IIa), y el compuesto resultante de fórmula (IIa) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

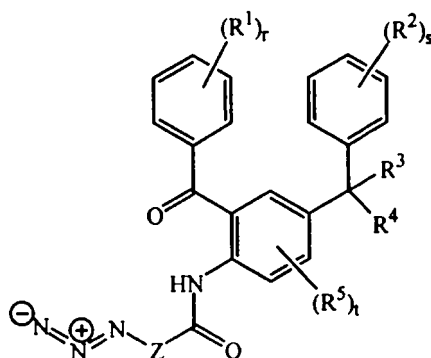
preferiblemente en un medio ácido, v.g. ácido clorhídrico acuoso, y a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de reflujo, para formar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

y ciclación subsiguiente del último compuesto, preferiblemente en un disolvente inerte en la reacción tal como tolueno, en presencia de un agente deshidratante tal como sulfato de magnesio (o eliminación azeotrópica del agua) a temperaturas comprendidas entre 80°C y la de reflujo;

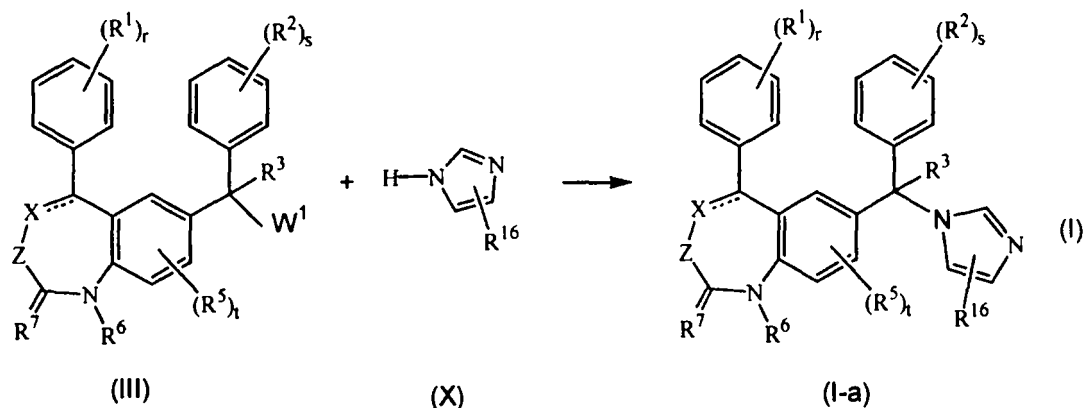
iii) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la cual X es =N-, un compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI) que se hace reaccionar subsiguientemente con una azida, por ejemplo azida de sodio, preferiblemente en un disolvente polar tal como metanol, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente a la de reflujo, para formar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

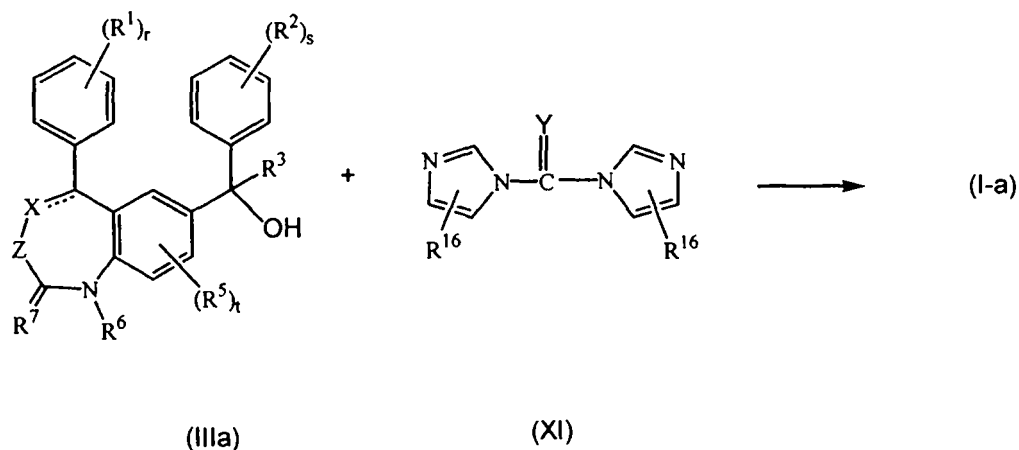
que se somete subsiguientemente a ciclación, preferiblemente por hidrogenación, por ejemplo con hidrógeno a 2 bar) y utilizando Pd/C como catalizador en un disolvente tal como metanol.

Con relación al proceso b), éste puede efectuarse por ejemplo por alquilación en N de un compuesto intermedio de fórmula (III), en donde W^1 es un grupo lábil apropiado tal como, por ejemplo, cloro, bromo, metanosulfonilo o bencenosulfonilo, con un compuesto intermedio de fórmula (X) para formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^4 es un grupo de fórmula (c-1) representado por compuestos de fórmula (I-a):



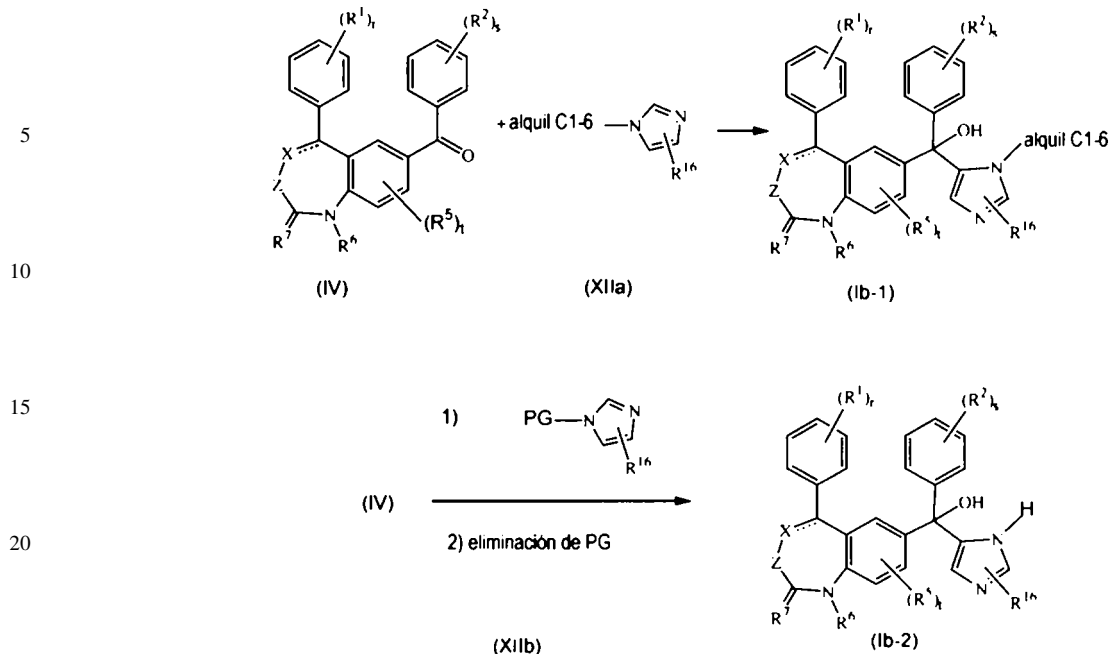
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Asimismo, los compuestos de fórmula (I-a) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IIIa) en la cual W^1 es hidroxilo con un compuesto intermedio de fórmula (XI), en donde Y es oxígeno o azufre, tal como, por ejemplo, un 1,1'-carbonildiimidazol.



Dicha reacción puede conducirse convenientemente en un disolvente inerte en la reacción, tal como, v.g. tetrahydrofurano, opcionalmente en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Con relación al proceso c), los compuestos de fórmula (I) en donde R^4 representa un radical de fórmula (c-2), R^3 es hidroxilo y R^{17} es alquilo C_{1-6} , compuestos a los que se hace referencia como compuestos de fórmula (I-b-1), se pueden preparar por reacción de una cetona intermedia de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (XIIa). Dicha reacción requiere la presencia de una base fuerte adecuada, tal como, por ejemplo, butil-litio en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, y la presencia de un derivado de silano apropiado, tal como, por ejemplo, trietilclorosilano. Durante el procedimiento de elaboración, se hidroliza un derivado de silano intermedio. Pueden aplicarse también otros procedimientos con grupos protectores análogos a derivados de silano.

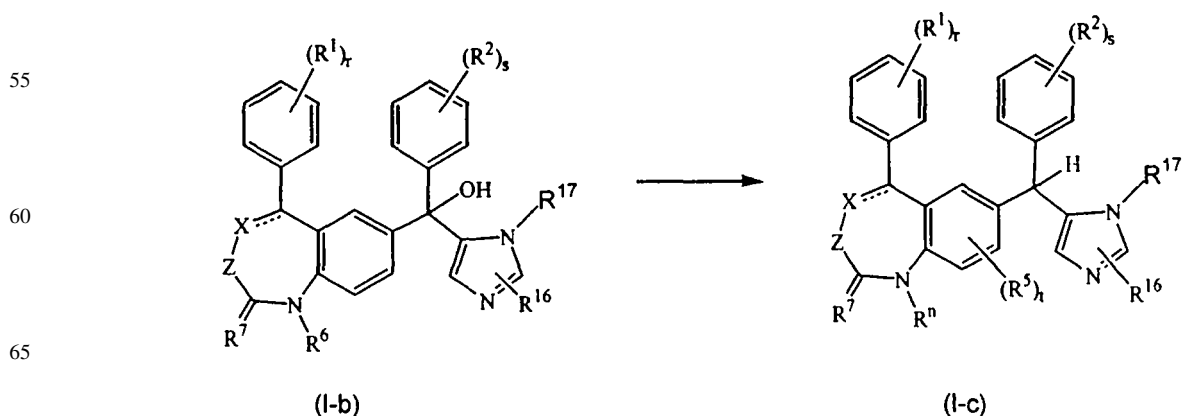


Asimismo, los compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ es un radical de fórmula (c-2), R³ es hidrógeno y R¹⁷ es hidrógeno, compuestos a los que se hace referencia como compuestos de fórmula (I-b-2), se pueden preparar por reacción de una cetona intermedia de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (XIIb), en donde PG es un grupo protector tal como, por ejemplo, un grupo sulfonilo, v.g. un grupo dimetilamino-sulfonilo, que puede eliminarse después de la reacción de adición. Dicha reacción se conduce análogamente a la preparación de compuestos de fórmula (I-b-1), seguido por eliminación del grupo protector PG, obteniéndose compuestos de fórmula (I-b-2).

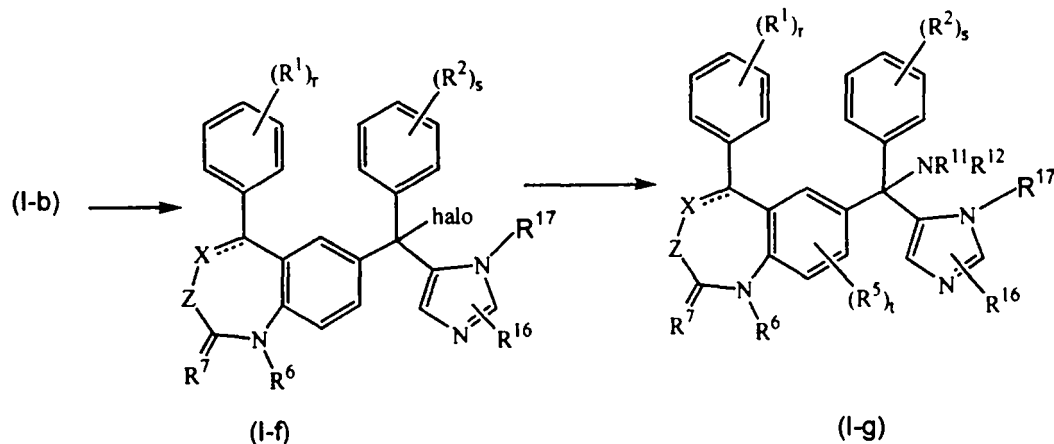
Asimismo, con relación al proceso c), los compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ representa un radical de fórmula (c-3) se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula (IV) con el reactivo triazol, preferiblemente en un disolvente inerte en la reacción tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base fuerte tal como butil-litio, a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente. Cuando el derivado de 3-mercapto está metilado, esto se efectúa convenientemente con yoduro de metilo en presencia de una base tal como metilato de sodio. La eliminación del grupo 3-mercapto se efectúa convenientemente con nitrito de sodio, por ejemplo en THF/H₂O en presencia de ácido nítrico. La eliminación del grupo 3-metilmercapto se efectúa convenientemente con níquel Raney en etanol o acetona. Asimismo, los compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ representa un radical de fórmula (c-4) pueden prepararse por reacción del compuesto de fórmula (IV) con el reactivo 3-bromopiridilo, preferiblemente en un disolvente inerte en la reacción tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base fuerte tal como butil-litio a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente.

Ejemplos de la interconversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) incluyen las reacciones siguientes:

a) Los compuestos de fórmula (I-b) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-c), definidos como un compuesto de fórmula (I) en donde R⁴ es un radical de fórmula (c-2) y R³ es hidrógeno, sometiendo los compuestos de fórmula (I-b) a condiciones de reducción apropiadas, tales como, v.g. agitación en ácido acético en presencia de formamida, o tratamiento con borohidruro de sodio/ácido trifluoroacético:



b) Los compuestos de fórmula (I-b) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-f) en donde R^3 es halo, por reacción de los compuestos de fórmula (I-b) con un agente de halogenación adecuado, tal como, v.g. cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo. Sucesivamente, los compuestos de fórmula (I-f) se pueden tratar con un reactivo de fórmula $H-NR^{11}R^{12}$ en un disolvente inerte en la reacción, obteniéndose con ello compuestos de fórmula (I-g):



c) Los compuestos de fórmula (I-b) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-g) por ejemplo, por tratamiento con $SOCl_2$, seguido por $NH_3/iPrOH$, v.g. en tetrahidrofurano como disolvente, o por tratamiento con acetato de amonio a una temperatura comprendida entre 120 y 180°C, o por tratamiento con sulfamida a una temperatura comprendida entre 120 y 180°C;

d) Los compuestos de fórmula (I-f) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-c) por ejemplo por tratamiento con $SnCl_2$ en presencia de HCl concentrado en ácido acético a reflujo;

e) Los compuestos de fórmula (I) en la cual R^7 es oxígeno se pueden convertir en compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual R^7 es azufre con un reactivo tal como pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawesson en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina;

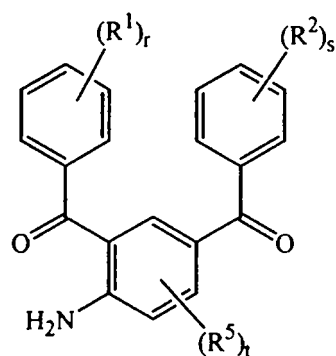
f) Los compuestos de fórmula (I) en la cual X es $=N-$ se pueden convertir en compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual X es $-NH-$ por reacción con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio;

g) Los compuestos de fórmula (I) en la cual R^6 es H se pueden convertir en compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual R^6 es alquilo C_{1-6} por reacción por un agente de alquilación, por ejemplo yoduro de metilo en un disolvente inerte en la reacción tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, en presencia de una base tal como hidruro de sodio o en condiciones de catálisis con transferencia de fase.

h) Los compuestos de fórmula (I) en la cual R^6 es hidrógeno y R^7 es azufre se pueden convertir en compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-4) por reacción con hidrazina y tratamiento subsiguiente del producto hidrazino resultante con un nitrito tal como nitrito de sodio, por ejemplo de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO 00/39082 anterior.

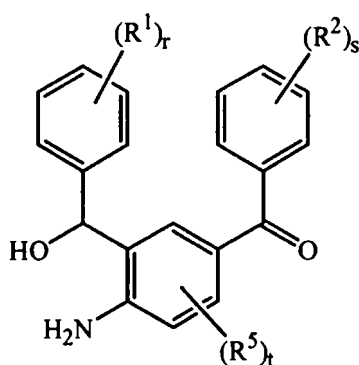
Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse también unos en otros por reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales. Cierta número de tales transformaciones se han descrito ya anteriormente en esta memoria. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos para dar el ácido carboxílico o el alcohol correspondiente; hidrólisis de amidas para dar los ácidos carboxílicos o amidas correspondientes; hidrólisis de nitrilos para dar las amidas correspondientes; los grupos amino en el anillo de imidazol o fenilo pueden reemplazarse por un hidrógeno por reacciones de diazotación conocidas en la técnica y reemplazamiento subsiguiente del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes pueden convertirse en ésteres y éteres; las aminas primarias pueden convertirse en aminas secundarias o terciarias; los enlaces dobles pueden hidrogenarse para dar el enlace simple correspondiente.

Los compuestos intermedios y materiales de partida utilizados en los procesos arriba descritos pueden prepararse de manera convencional utilizando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en las memorias descriptivas de patente WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383, WO 98/49157 y WO 00/39082 mencionadas anteriormente. Así, por ejemplo, las materias primas utilizadas en los procesos b) y c) pueden prepararse por procedimientos de ciclación sobre materiales de partida apropiados, por ejemplo generalmente de acuerdo con los procedimientos de ciclación arriba descritos para el proceso a) antes de la introducción del resto imidazol. Para el proceso c), puede ser conveniente someter a ciclación un compuesto de fórmula (XIII):



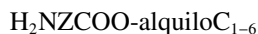
(XIII)

en la cual el grupo ceto que no está implicado en el procedimiento de ciclación puede protegerse por ejemplo con un grupo protector etilenodioxo. Así, el compuesto anterior de fórmula (XIII) puede reducirse por ejemplo con borohidruro de sodio y el grupo protector puede eliminarse en condiciones ácidas para formar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

que se hace reaccionar subsiguientemente con un compuesto de fórmula (V) o fórmula (VII) de manera análoga al proceso a) anterior para formar materiales de partida en los cuales X es -O- o -S-, respectivamente. En el caso en que X es -NH-, puede ser conveniente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula



y someter subsiguientemente a ciclación el producto resultante, y reducir opcionalmente el enlace C=N (donde X es -N=) con un agente tal como NaBH₃CN en medio ácido.

Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S.

Los compuestos de fórmula (I) como se preparan en los procesos descritos anteriormente en esta memoria son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas con álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas esterequímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas esterequímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales

de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y formas estereoisómeras de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas en el sentido de que tienen un efecto inhibidor potente de la farnesil-protein-transferasa (FPTasa).

10 Esta descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento anormal de las células, con inclusión de células transformadas, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de las células se refiere al crecimiento celular independiente de los mecanismos reguladores normales (v.g. pérdida de la inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogén *ras* activado; (2) células tumorales en las cuales la proteína *ras* está activada como resultado de mutación oncogénica de otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales tiene
15 lugar activación aberrante de *ras*. Adicionalmente, se ha propuesto en la bibliografía que los oncogenes *ras* no sólo contribuyen al crecimiento de tumores *in vivo* por un efecto directo sobre el crecimiento de las células tumorales, sino también indirectamente, es decir por facilitar la angiogénesis inducida por los tumores (Rak J. *et al.*, *Cancer Research*, 55: 4575-4580, 1995). Por tanto, el direccionamiento farmacológico de los oncogenes *ras* mutantes podría suprimir
20 posiblemente el crecimiento de los tumores sólidos *in vivo*, en parte, por inhibición de la angiogénesis inducida por el tumor.

Esta descripción proporciona también un método para inhibir el crecimiento de los tumores por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, v.g. un mamífero (y más particularmente un humano) que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método
25 para inhibir el crecimiento de los tumores que expresan un oncogén *ras* activado por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que pueden ser inhibidos, pero sin carácter limitante, son cáncer de pulmón (v.g. adenocarcinoma y con inclusión del cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres de páncreas (v.g. carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (v.g. carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer
30 de próstata, con inclusión de la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (v.g. leucemia linfocítica aguda, linfoma de las células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides (síndrome mielodisplástico MDS), tumores de origen mesenquimático (v.g. fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de piel (v.g. queratoacantomas), carcinoma de mama (v.g. cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de
35 ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

Esta descripción puede proporcionar también un método para inhibir enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en donde las proteínas *ras* están activadas de modo aberrante como resultado de mutación oncogénica en genes; realizándose dicha inhibición por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos descritos en esta memoria, a un individuo que se encuentra en necesidad de un tratamiento de este tipo. Por ejemplo, el trastorno
40 proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los cuales *ras* está activado debido a mutación o sobreexpresión de oncogenes de tirosina-quinasa, pueden ser inhibidos por los compuestos de esta invención.

El compuesto de acuerdo con la invención puede utilizarse para otros propósitos terapéuticos, por ejemplo:

- 45 a) la sensibilización de tumores a la radioterapia por administración del compuesto de acuerdo con la invención antes, durante o después de la irradiación del tumor para tratamiento del cáncer, por ejemplo como se describe en WO 00/01411;
- 50 b) tratamiento de artropatías tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico, por ejemplo como se describe en WO 00/01386;
- 55 c) inhibición de la proliferación de células de la musculatura lisa con inclusión de trastornos proliferativos vasculares, aterosclerosis y restenosis, por ejemplo como se describe en WO 98/55124;
- 60 d) tratamiento de condiciones inflamatorias tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de rechazo inverso, conjuntivitis, asma, ARDS, enfermedad de Behcets, rechazo de trasplantes, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, escleroderma, exantema, eccema, dermatomiositis, acné, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, enfisema, fibrosis quística y bronquitis crónica;
- e) tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial;
- 65 f) tratamiento de la vascularización ocular con inclusión de vasculopatía que afecta a los vasos retinales y coroides;

- g) tratamiento de patologías resultantes de fijación de la membrana de la proteína G heterotrímica con inclusión de enfermedades relacionadas con funciones o trastornos biológicos siguientes: olfato, gusto, luz, percepción, neurotransmisión, neurodegeneración, funcionamiento de glándulas endocrinas y exocrinas, regulación autocrina y paracrina, presión sanguínea, embriogénesis, infecciones virales, funciones inmunológicas, diabetes, obesidad;
- h) inhibición de la morfogénesis viral, por ejemplo por inhibición de las reacciones de prenilación o post-prenilación de una proteína viral tal como el antígeno delta grande del virus de la hepatitis D; el tratamiento de infecciones por HIV;
- i) tratamiento de la enfermedad de riñón poliquístico;
- j) supresión de la inducción del óxido nítrico inducible, con inclusión de trastornos mediados por óxido nítrico o citoquinas, choque séptico, inhibición de la apoptosis e inhibición de la citotoxicidad del óxido nítrico;
- k) tratamiento de la malaria.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en donde la isoforma B de *K-ras* está activada como resultado de mutación oncogénica.

Por consiguiente, la presente invención describe los compuestos de fórmula (I) para uso como medicamento así como el uso de estos compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más afecciones arriba mencionadas.

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, el compuesto de la invención puede emplearse ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales distintos tales como agentes anticáncer, seleccionados por ejemplo de compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino o carboplatino, compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel, compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán o topotecán, alcaloides antitumorales de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina, derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, gencitabina o capecitabina, agentes de alquilación de mostazas nitrogenadas o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucil, carmustina o lomustina, derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina o idarrubicina; anticuerpos HER2, por ejemplo trastuzumab; y derivados antitumorales de podofilotoxina, por ejemplo etoposido o teniposido; y agentes antiestrógenos, con inclusión de antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, preferiblemente tamoxifeno, o alternativamente toremifeno, droloxifeno, faslodex y raloxifeno, o inhibidores de las aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol.

Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a un paciente como se ha descrito arriba en asociación con irradiación; un tratamiento de este tipo puede ser especialmente beneficioso dado que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden actuar como radiosensibilizadores, por ejemplo como se describe en la Memoria Descriptiva de Patente Internacional WO 00/01411, intensificando así el efecto terapéutico de dicha irradiación.

Irradiación significa radiación ionizante y en particular radiación gamma, especialmente la emitida por aceleradores lineales o por radionucleidos que son de uso común en la actualidad. La irradiación del tumor por radionucleidos puede ser externa o interna.

Preferiblemente, la administración del inhibidor de la farnesil-transferasa comienza hasta un mes, en particular hasta 10 días o una semana antes de la irradiación del tumor. Adicionalmente, es ventajoso fraccionar la irradiación del tumor y mantener la administración del inhibidor de la farnesil-transferasa en el intervalo entre la primera y la última sesión de irradiación.

La cantidad de inhibidor de la farnesil-protein-transferasa, la dosis de irradiación y la intermitencia de las dosis de radiación dependerán de una serie de parámetros tales como el tipo de tumor, su localización, la reacción del paciente a la quimio- o radioterapia y, finalmente, corresponde al médico y a los radiólogos la determinación en cada caso individual.

La presente invención concierne también a un método de terapia del cáncer para un hospedador que alberga un tumor, que comprende los pasos de:

- administrar una cantidad eficaz sensibilizadora de la radiación de un inhibidor de la farnesil-protein-transferasa de acuerdo con la invención antes, durante o después
- administrar la radiación a dicho hospedador en la proximidad al tumor.

Teniendo en cuenta sus útiles propiedades farmacológicas, los presentes compuestos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o de ácido, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente, para administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegradores, y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.

Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para facilitar la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente intensificador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no causan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, como una aplicación tópica en la piel, o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria, como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas de té, cucharadas de mesa y análogas, así como múltiples segregados de las mismas.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de tests que se presentan más adelante en esta memoria. En general, se contempla que una cantidad eficaz sería de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,05 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosis unitaria, por ejemplo, que contienen 0,5 a 500 mg, y en particular 1 mg a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para propósitos de ilustración.

En lo sucesivo "THF" significa tetrahydrofurano, "DIPE" significa diisopropil-éter, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "EtOAc" significa acetato de etilo, "DCM" significa diclorometano, y "BuLi" significa n-butil-litio. En los casos en que la configuración estereoquímica absoluta de un compuesto de fórmula (I) no ha sido identificada, la forma estereoquímicamente isómera que se aisló primeramente se designa "A" y la segunda como "B", sin referencia a la configuración estereoquímica real.

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

a) Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,053 mol) a una mezcla de ($\pm$)-[2-amino-5-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]fenil](3-clorofenil)metanona (preparada como se describe en WO 97/21701) (0,0442 mol) en metanol (250 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se hidrolizó y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 23,3 g (>100%) de 4-amino- α^3 -(3-clorofenil)- α^1 -(4-clorofenil)- α^1 -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,3-bencenodimetanol (compuesto intermedio 1).

b) Se añadió bromuro de bromo-acetilo (0,0121 mol) a una mezcla de compuesto intermedio (1) (0,0H mol) en K_2CO_3 al 10% (130 ml) y DCM (200 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió K_2CO_3 al 10%. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 6,3 g (100%) de 2-bromo-N-[2-[(3-clorofenil)hidroximetil]-4-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]fenil]-acetamida (compuesto intermedio 2).

Ejemplo A2

Una mezcla de compuesto intermedio (1) (0,011 mol) y ácido mercapto-acético (0,0094 mol) en HCl 6N (75 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se enfrió. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 6,5 g (98%) de la sal hidrocioruro del ácido [[[2-amino-5-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]fenil](3-clorofenil)metil]tio]-acético (compuesto intermedio 3).

Ejemplo A3

a) Se añadió lentamente bromuro de bromo-acetilo (0,0138 mol) a 5°C a una mezcla de (±)-[2-amino-5-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]fenil](3-clorofenil)metanona (preparada como se describe en WO 97/21701) (0,0137 mol) en ácido acético (60 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se vertió en EtOAc y NaOH 0,5N. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad, proporcionando 7,3 g (93%) de 2-bromo-*N*-[2-(3-clorobenzoil)-4-[(4-clorofenil)hidroxi[1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]fenil]-acetamida (compuesto intermedio 4).

b) Una mezcla de compuesto intermedio (4) (0,0161 mol) y NaN₃ (0,0161 mol) en metanol (25 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante una noche. El producto se utilizó sin purificación ulterior, proporcionando 2-azido-*N*-[2-(3-clorobenzoil)-4-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]fenil]-acetamida (compuesto intermedio 5).

Ejemplo A4

a) Se añadió hidrocioruro de etil-éster-glicina (0,081 mol) a una mezcla de 1-amino-2,4-fenileno(3-clorofenil)(4-clorofenil)dimetanona (preparada como se describe en WO 97/16443) (0,054 mol) y tamices moleculares (cant. suf.) en piridina (200 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 48 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en agua y DCM y se decantó la mezcla. Se lavó la capa orgánica con HCl 3N y con K₂CO₃ al 10%, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Parte (1,3 g) de esta fracción (11,8 g) se cristalizó en 2-propanona y metanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,15 g (88%) de 7-(4-clorobenzoil)-5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-1,4-benzodi-azepin-2-ona (compuesto intermedio 6), pf. 265°C.

b) Se añadió NaH al 80% en aceite (0,0366 moles) a 10°C en corriente de N₂ a una mezcla de compuesto intermedio (6) (0,0244 mol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). La mezcla se llevó a la temperatura ambiente, se agitó luego durante 30 min y se añadió yodometano (0,0293 mol). La mezcla se agitó durante 3 horas, se hidrolizó, se filtró, se lavó con agua y se recogió en DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (9,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 4,5 g (43%) de 7-(4-clorobenzoil)-5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto intermedio 7), pf. 176°C.

c) Se añadió NaBH₃CN (0,0472 mol) a 5°C a una mezcla de compuesto intermedio (7) (0,0236 mol) en ácido acético (50 ml) y metanol (300 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min y se agitó luego a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua con hielo y a continuación NH₄OH al 35% (60 ml). La mezcla se secó durante 2 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se recogió en DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 8,25 g (85%) de 7-(4-clorobenzoil)-5-(3-clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto intermedio 8), pf. 177°C.

Ejemplo A5

a) Una mezcla de [2-amino-5-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]fenil](3-clorofenil)metanona (preparada como se describe en WO 98/49157) (0,088 mol) en metanol (300 ml) y THF (100 ml) se enfrió en baño de hielo, y se añadió poco a poco tetrahidroborato de sodio (0,088 mol). La mezcla se filtró a baja temperatura durante 30 min, se hidrolizó luego y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 36,6 g (100%) de 2-amino-α-(3-clorofenil)-5-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]bencenometanol (compuesto intermedio 9).

b) Se añadió K₂CO₃ al 10% (250 ml) a una mezcla de compuesto intermedio (9) (0,072 mol) en DCM (250 ml). Se añadió a continuación gota a gota bromuro de bromoacetilo (0,072 mol) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose (cuantitativo) 2-bromo-*N*-[4-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-2-[(3-clorofenil)hidroximetil]fenil]-acetamida (compuesto intermedio 10).

c) Una mezcla de compuesto intermedio (10) (0,072 mol) en DME (300 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió poco a poco 2-metil-2-propanol, sal potásica (0,144 mol). La mezcla se agitó a baja temperatura durante 30 min, a la temperatura ambiente durante 30 min, se hidrolizó y se acidificó con HCl. El precipitado se separó por

ES 2 328 225 T3

filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 17 g (51,8%) de 5-(3-clorofenil)-7-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-1,5-dihidro-4,1-benzoxazepin-2-(3*H*)-ona (compuesto intermedio 11, pf. 205°C).

- 5 d) Se añadió decasulfuro de tetrafósforo (0,0305 mol) a una solución de compuesto intermedio (11) (0,0254 mol) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora y se enfrió luego. Se añadió DCM. El precipitado se separó por filtración. Se lavó el filtrado con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (16 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 99,5/0,5; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,5 g (13,8%) de (4-clorofenil)(5-(3-clorofenil)-1,2,3,5-tetrahidro-2-dioxo-4,1-benzoxazepin-7-il]-metanona (compuesto intermedio 12), pf. 158°C.
- 10

Ejemplo A6

- 15 a) Una mezcla de compuesto intermedio (6) (0,01 mol) y decasulfuro de tetrafósforo (0,012 mol) en THF (100 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas, se vertió en agua con hielo y se agitó durante una hora. Se añadió DCM. La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró sobre Celita y se lavó varias veces con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (2,85 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ 100%; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (1,3 g, 30,5%) se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,1 g (26%) de (4-clorofenil)[5-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2-tioxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-7-il]-metanona (compuesto intermedio 13), pf. 125°C.
- 20

- 25 b) Se añadió hidrazina (1,5 ml) a una mezcla de compuesto intermedio (13) (0,00353 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió K₂CO₃ al 10%, y la mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 1,5 g (100%) de (4-clorofenil)[5-(3-clorofenil)-2-hidrazino-3*H*-1,4-benzodiazepin-7-il]-metanona (compuesto intermedio 14).

- 30 c) Se enfrió HCl 0,5*N* (30 ml). Se añadió el compuesto intermedio (14) (0,00353 mol). La mezcla se enfrió mientras se agitaba enérgicamente. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,0037 mol) en agua (8 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 45 min, se basificó con K₂CO₃ al 10%, y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ al 100%; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron sus disolventes, obteniéndose 1,6 g de F1 (34%) y 1 g de 2-amino-α-(3-clorofenil)-5-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-benceno-metanol (21%). Se cristalizó F1 en acetonitrilo y DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó, obteniéndose 1 g (65%) de (4-clorofenil)[6-(3-clorofenil)-4*H*-tetrazolo[1,5-α][1,4]-benzodiazepin-8-il]-metanona (compuesto intermedio 15), pf. 220°C.
- 35

40 Ejemplo A7

- a) Se añadió lentamente TiCl₃ al 15% en agua (35 ml) a una mezcla de (±)-3-(3-clorofenil)-α-(4-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5)-2,1-bencisoxazol-5-metanol (preparado como se describe en WO 97/21701) (0,01*H* mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se basificó con NaOH 3*N*, se extrajo con DCM, se filtró sobre Celita y se empastó con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (4,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,1; 20-45 μm). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes, obteniéndose 1,6 g de F1 (34%) y 1 g de 2-amino-α-(3-clorofenil)-5-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-benceno-metanol (21%). Se cristalizó F1 en acetonitrilo y DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó, obteniéndose 0,8 g (16,5%) de [2-amino-5-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]fenil](3-clorofenil)-metanona (compuesto intermedio 16), pf. 179°C.
- 45
- 50

- b) Una mezcla de compuesto intermedio (16) (0,0848 mol) en metanol (400 ml) se enfrió a 10°C, y se añadió tetrahidroborato de sodio (0,102 mol) poco a poco. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 12,3 g (33%) de 2-amino-α-(3-clorofenil)-5-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-benceno-metanol (compuesto intermedio 17).
- 55

- 60 c) Una mezcla de compuesto intermedio (17) (0,0269 mol) y ácido mercapto-acético (0,0269 mol) en HCl 6*N* (150 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas después de lo cual se llevó a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 15 g (96%) de sal hidrocioruro del ácido [[[2-amino-5-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]fenil](3-clorofenil)metil]tio]-acético (compuesto intermedio 18).

65

ES 2 328 225 T3

Ejemplo A8

- a) Una mezcla de compuesto intermedio (9) (0,088 mol) y ácido mercapto-acético (0,0836 mol) en HCl 6N (500 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió luego y se vertió en agua con hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se recogió en DCM. La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 35,5 g (90,5%) de ácido [[[2-amino-5-(4-clorobenzoil)fenil](3-clorofenil)metil]-tio]-acético (compuesto intermedio 19).
- b) Una mezcla de compuesto intermedio (19) (0,079 mol) y MgSO₄ (35,5 g) en tolueno (500 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante una noche en un aparato Dean-Stark, y se enfrió luego. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (35 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 85/15; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en acetonitrilo y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,5 g (4,4%) de 7-(4-clorobenzoil)-5-(3-clorofenil)-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3H)-ona (compuesto intermedio 20), pf. 222°C.
- c) Se añadió decasulfuro de tetrafósforo (0,0075 mol) a una solución de compuesto intermedio (20) (0,0063 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante una hora y se llevó luego a la temperatura ambiente. Se añadió DCM. El precipitado se separó por filtración. El filtrado se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ 100%; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en acetonitrilo y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,7 g (60,7%) de (4-clorofenil)[5-(3-clorofenil)-1,2,3,5-tetrahidro-2-tioxo-4,1-benzotiazepin-7-il]-metanona (compuesto intermedio 21), pf. 224°C.

Ejemplo A9

- Se añadió lentamente ácido 3-mercapto-propanoico (0,00433 mol) a una mezcla de compuesto intermedio (17) (0,00456 mol) en dioxanos (20 ml) y D (20 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose ácido 3-[[[2-amino-5-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]fenil](3-clorofenil)metil]-tio]-propanoico (compuesto intermedio 22).

Ejemplo A10

- a) Se añadió 2-(4-clorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano (preparado como se describe en WO 97/21701) (0,0373 mol) a una mezcla agitada enérgicamente de benceno-acetonitrilo (0,041 mol) y NaOH (0,186 mol) en metanol (37,3 ml) (se observó un efecto isotérmico y la temperatura se elevó a 45°C) y la mezcla se agitó enérgicamente durante 20 h. Se diluyó la mezcla con agua y se separó por filtración. El precipitado se lavó con agua y un poco de metanol y se secó. Se purificó una parte (3,5 g) del residuo (10,59 g, 75%) por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo (2,94 g) se cristalizó en DIPE, obteniéndose 2,3 g de 5-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-3-fenil-2,1-benzisoxazol, pf. 143,4°C (compuesto intermedio 23).
- b) Se hidrogenó el compuesto intermedio (23) (0,088 mol) en THF (500 ml) con Pd/C al 10% (3,3 g) como catalizador a la temperatura ambiente durante 3 h a una presión de 1,8-2 bar en un aparato Parr. Después de la absorción de H₂ (1 eq), se separó el catalizador por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo (35,3 g) se recristalizó en DCM/DIPE, obteniéndose 20 g (60%) de [2-amino-5-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]fenil]fenilmetanona (compuesto intermedio 24).
- c) Una mezcla de compuesto intermedio (24) (0,105 mol) en bromuro de bromo-acetilo (27,6 ml) y benceno (360 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1N y agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 2-bromo-N-[2-benzoil-4-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-fenil]acetamida (compuesto intermedio 25).
- d) Una mezcla de compuesto intermedio (25) (0,105 mol) y azida de sodio (6,84 g) en metanol (160 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 2-azido-N-[2-benzoil-4-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]fenil]acetamida (compuesto intermedio 26).
- e) Se hidrogenó el compuesto intermedio (26) (0,1052 mol) en THF (220 ml) con Pd/C (0,6 g) como catalizador a la temperatura ambiente durante 8 h a una presión de 2 bar en un aparato Parr. Después de la absorción de H₂, el catalizador se separó por filtración sobre Celita y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (47,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1) (35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron y el residuo se cristalizó en 2-propanona/DIPE dando 14,86 g (31%). Se recogió una muestra (1,35 g) en etanol caliente y se separó por filtración, obteniéndose 0,93 g (70%) de 7-(4-clorobenzoil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto intermedio 27), pf. 230°C.

ES 2 328 225 T3

f) Se añadió poco a poco tetrahidroborato de sodio (2,68 g) a 5°C a una solución de compuesto intermedio (27) (0,0354 mol) en metanol (150 ml). La solución se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo (12,27 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo se cristalizó en metanol, obteniéndose 10,4 g (78%) de (±)-7-[(4-clorofenil)hidroximetil]-1,3-dihidro-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto intermedio 28).

g) Una mezcla de compuesto intermedio (28) (0,0125 mol) en cloruro de tionilo (5 ml) y DCM (100 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 4,93 g (100%) de (±)-7-[cloro(4-clorofenil)metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto intermedio 29).

Ejemplo A11

a) Se añadió hidrazina (3,25 ml) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto intermedio (21) (0,0H25 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose (cuantitativo) (4-clorofenil)[5-(3-clorofenil)-2-hidrazino-3,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-7-il]-metanona (compuesto intermedio 30).

b) Se enfrió el compuesto intermedio (30) (0,0H25 mol) en un baño de hielo. Se añadió ácido clorhídrico (90 ml). Se añadió luego rápidamente gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,013 mol) en agua (18 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min y a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DCM/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1 g (19,6%) de (4-clorofenil)[6-(3-clorofenil)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]-benzotiazepin-8-il]-metanona (compuesto intermedio 31), pf. 212°C.

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

Se añadió sal potásica de 2-metil-2-propanol (0,044 mol) a una mezcla de compuesto intermedio (2) (0,0H mol) en 2-propanol (160 ml). La mezcla se agitó durante 48 horas, se hidrolizó y se extrajo con DCM y metanol. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (4,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/2-propanol/NH₄OH 90/10/1 y 85/15/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona y di-etil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,58 g (11%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzoxazepin-2(3*H*)-ona, pf. 260°C.

Ejemplo B2

Una mezcla de compuesto intermedio (3) (0,0103 mol) y MgSO₄ (6,2 g) en tolueno (155 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 5 horas, después de lo cual se filtró y se lavó con CH₂Cl₂/CH₃OH 1/2. Se separó la capa orgánica, se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (3,35 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,6 g (30%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona, pf. 210°C.

Ejemplo B3

Se añadió poco a poco NaH al 80% en aceite (0,0069 mol) a una mezcla de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)-hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzoxazepin-2(3*H*)-ona (véase Ejemplo B1) (0,0069 mol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió yodometano (0,0069 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min, se hidrolizó y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (4,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,47 g (13%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)-hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2(3*H*)-ona, pf. 160°C.

Ejemplo B4

Una mezcla de compuesto intermedio (5) (0,0161 mol) en metanol (35 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente bajo una presión de 2 bar durante 15 min con Pd/C al 10% (1 g) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (1 equiv), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de Celita. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2, 95/5 y 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (3,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/2-propanol/NH₄OH 85/15/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó, obteniéndose 1 g (12%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-cloro-fenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,3-dihidro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona, pf. 200°C.

Ejemplo B5

Se añadió gota a gota BuLi 1,6M en hexano (27,4 ml) a -70°C en corriente de N₂ a una mezcla de 1-metil-1*H*-imidazol (0,0439 mol) en THF (140 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió ClSiEt₃ (0,0439 mol). La mezcla se llevó lentamente a la temperatura ambiente y se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió BuLi 1,6M en hexano (27,4 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora, se llevó rápidamente a -15°C y se enfrió hasta -70°C. Se añadió gota a gota una solución de compuesto intermedio (8) (0,02 mol) en THF (90 ml). La mezcla se agitó a -50°C durante 30 min, se hidrolizó luego y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (17,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,1 y 93/7/0,1; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH₃CN, EtOAc y 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,8 g (8,5%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)-hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,3,4,5-tetrahydro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona, pf. 208°C.

Ejemplo B6

Se añadió poco a poco NaH al 60% (0,00917 mol) a 5°C en corriente de N₂ a una mezcla de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona (Ejemplo B2) (0,00705 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota yodometano (0,00846 mol). La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, a la temperatura ambiente durante 2 horas y se hidrolizó en frío. Se añadió EtOAc. La mezcla se filtró sobre Celita, se lavó con EtOAc y el filtrado se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 2,5 g (67%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona, pf. 186°C.

Ejemplo B7

Se añadió gota a gota BuLi 1,6M (10,2 ml) a -70°C en corriente de N₂ a una mezcla de 1-metil-1*H*-imidazol (0,0164 mol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió ClSiEt₃ (0,0164 mol). La mezcla se llevó lentamente a 10°C y se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió gota a gota BuLi 1,6M (10,2 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se llevó a -30°C y se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió gota a gota una mezcla de compuesto intermedio (12) (0,00747 mol) en THF (35 ml). La mezcla se llevó a la temperatura ambiente, se hidrolizó y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona, acetonitrilo y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1 g (26,3%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzoxazepina-2(3*H*)-tiona, pf. >300°C.

Ejemplo B8

Se añadió gota a gota BuLi 1,6M en hexano (7,5 ml) a -70°C a una mezcla de 1-metil-1*H*-imidazol (0,012 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió ClSiEt₃ (0,012 mol). La mezcla se llevó lentamente a la temperatura ambiente y se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió gota a gota BuLi 1,6M en hexano (7,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, se llevó rápidamente a -15°C, se enfrió de nuevo a -70°C y se vertió en una solución de compuesto intermedio (7) (0,008 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, se hidrolizó luego y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes, obteniéndose 2,7 g de F1 (54%, material de partida) y 2,3 g de F2 (38,5%). Se cristalizó F2 en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,7 g (28,5%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)-hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,3-dihidro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona, pf. 226°C.

Ejemplo B9

Se añadió gota a gota BuLi 1,6M en hexano (3,33 ml) a -70°C a una mezcla de 1-metil-1-*H*-imidazol (0,0053 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió ClSiEt_3 (0,0053 mol). La mezcla se llevó lentamente a la temperatura ambiente y se enfrió de nuevo a -70°C . Se añadió gota a gota C (33 ml) (sic). La mezcla se agitó durante 1 hora, se llevó rápidamente a -15°C y se enfrió de nuevo a -70°C . Se añadió gota a gota una mezcla de compuesto intermedio (15) (0,0052 mol) en THF (25 ml) a -70°C . La mezcla se agitó durante 30 min, se llevó a -40°C , se hidrolizó y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (3,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97,5/2,5/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes, obteniéndose 1,95 g de F1 (86%) y 0,19 g de F2 (7,1%). Se cristalizó F1 en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,7 g de material de partida (75%). Se cristalizó F2 en 2-propanona, acetonitrilo y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,16 g (6%) de 6-(3-clorofenil)- α -(4-clorofenil)- α -(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)-4*H*-tetrazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina-8-metanol, pf. 240°C .

Ejemplo B10

a) Se añadió poco a poco 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-1,3-dihidro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona (véase Ejemplo B8) (0,0075 mol) a 5°C a cloruro de tionilo (40 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 6 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 7-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona.

b) Se añadió gota a gota $\text{NH}_3/2$ -propanol (40 ml) a 5°C a una mezcla de 7-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona (descrita en el Ejemplo B10a) (0,0075 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min, se hidrolizó y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97,5/2,5/0,1 y 96/4/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en acetonitrilo y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,8 g (48%) de 2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona, 7-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona, pf. 213°C .

Ejemplo B11

a) Se añadió 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona (véase Ejemplo B6) (0,00248 mol) a 5°C en corriente de N_2 a cloruro de tionilo (15 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 1,5 g (cuant.) de 7-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzodiazepin-2-(3*H*)-ona.

b) Se añadió gota a gota $\text{NH}_3/2$ -propanol (10 ml) a 5°C en corriente de N_2 a una mezcla de 7-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)1,5-dihi-dro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona (descrita en el Ejemplo B11a) (0,00247 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante una hora y a la temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió luego en agua con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,35 g, 27%) se cristalizó en acetonitrilo y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,28 g (22%) de 7-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona, pf. 218°C .

Ejemplo B12

a) Una mezcla de 6-(3-clorofenil)- α -(4-clorofenil)- α -(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)-4*H*-tetrazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina-8-metanol (véase Ejemplo B9) (0,0015 mol) en cloruro de tionilo (10 ml) a 5°C durante 5 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose 8-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-6-(3-clorofenil)-4*H*-tetrazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina.

b) Se añadió gota a gota 2-propanol/ NH_3 (10 ml) a 5°C a una mezcla de 8-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1-*H*-imidazol-5-il)metil]-6-(3-clorofenil)-4*H*-tetrazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (descrita en el Ejemplo B12a) (0,0015 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, se hidrolizó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,55 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/2-propanol/ NH_4OH 75/25/0,3; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por

ES 2 328 225 T3

filtración, se lavó con dietiléter y se secó, obteniéndose 0,18 g (23%) de 6-(3-clorofenil)- α -(4-clorofenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*-tetrazolo-[1,5*a*][1,4]benzodiazepina-8-metanamina, pf. 218°C.

5 Ejemplo B13

Una mezcla de compuesto intermedio (18) (0,015 mol) y MgSO₄ (50 g) en tolueno (200 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante una noche después de lo cual se llevó a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y metanol. La mezcla se agitó, se filtró sobre celita y se lavó con DCM. El precipitado se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con K₂CO₃ al 10% y con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (8,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 89/10/1; 20-45 μ m). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron sus disolventes obteniéndose 5,3 g (71%) de residuo, parte del cual (1,2 g) se cristalizó en acetonitrilo y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,9 g (12%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona, pf. 187°C.

Ejemplo B14

Se añadió gota a gota BuLi 1,6M (31,9 ml) a -70°C en corriente de N₂ a una mezcla de 1-metil-1*H*-imidazol (0,051 mol) en THF (85 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió ClSiEt₃ (0,051 mol). La mezcla se llevó lentamente a 10°C y se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió gota a gota BuLi 1,6M (31,9 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se llevó a -20°C, se enfrió de nuevo a -70°C y se añadió gota a gota a -70°C en corriente de N₂ a una solución de compuesto intermedio (21) (0,0231 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 5 min, se hidrolizó y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (14,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 20-45 μ m). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 4,6 g (38%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)-hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepina-2-(3*H*)-tionea.

30 Ejemplo B15

a) Se añadió hidrazina (4,5 ml) a la temperatura ambiente a una mezcla de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepina-2-(3*H*)-tionea (descrita en el Ejemplo B14) (0,0085 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min, se vertió en agua con hielo, se saturó con NaCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 4,3 g (96,4%) de 5-(3-clorofenil)- α -(4-clorofenil)-2-hidrazino-3,5-dihidro- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4,1-benzotiazepina-7-metanol.

b) Una mezcla de 5-(3-clorofenil)- α -(4-clorofenil)-2-hidrazino-3,5-dihidro- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4,1-benzotiazepina-7-metanol (descrito en el Ejemplo B15a) (0,0082 mol) en HCl 1N (45 ml) se enfrió en baño de hielo. Se añadió una solución de NaNO₂ (0,009 mol) en agua (12 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min. Se añadió hielo. La mezcla se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,1; 20-45 μ m). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH₃CN/2-propanona/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1 g (23,2%) de 6-(3-clorofenil)- α -(4-clorofenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina-8-metanol, pf. 217°C.

50 Ejemplo B16

a) Se añadió decasulfuro de tetrafósforo (0,0097 mol) a la temperatura ambiente a una solución de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona (véase Ejemplo B13) (0,0081 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua con hielo. El precipitado se separó por filtración y se recogió en K₂CO₃ al 10%. La mezcla se extrajo con DCM y una pequeña cantidad de metanol. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 3,2 g (77,5%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepina-2(3*H*)-tionea.

b) Se añadió hidrazina (3,2 ml) a la temperatura ambiente a una mezcla de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepina-2(3*H*)-tionea (descrita en el Ejemplo B16a) (0,0063 mol) en THF (35 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min, se vertió en agua con hielo, se saturó con NaCl y se extrajo con DCM y una pequeña cantidad de metanol. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2,3 g (71,9%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2-hidrazino-3,5-dihidro-4,1-benzotiazepina.

c) Una mezcla de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2-hidrazino-3,5-dihidro-4,1-benzotiazepina (descrita en el Ejemplo B16b) (0,0045 mol) en HCl (34 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de nitrito de sodio (0,005 mol) en agua (7 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min y a la temperatura ambiente durante 30 min, se vertió luego en hielo, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la
 5 capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (2,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona/CH₃CN/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,44 g (18,9%) de 6-(3-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-metil]-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina, pf. 162°C.

10

Ejemplo B17

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1 ml) a una mezcla de compuesto intermedio (22) (0,00456 mol) en THF
 15 (15 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se vertió en hielo y NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH₃CN y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío. El residuo se recrystalizó en CH₃CN y dietil-éter. El precipitado
 20 se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,08 g (3%) de 6-(3-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-metil]-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-5,1-benzotiazocin-2-ona, pf. 199°C.

Ejemplo B18

Una mezcla de compuesto intermedio (29) (0,0125 mol), 1*H*-imidazol (0,0375 mol) y K₂CO₃ (8,62 g) en acetoni-
 25 trilo (150 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo (5,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1) (15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo (2,71 g) se cristalizó en DIPE, obteniéndose 2,38 g (51%) de (±)-7-[(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-1-ilmetil]-1,3-dihidro-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona, pf. 144°C.

Ejemplo B19

a) Una mezcla de 6-(3-clorofenil)-α-(4-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]ben-
 zotiazepina-8-metanol (descrito en el Ejemplo B15b) (0,0032 mol) en cloruro de tionilo (40 ml) se agitó a la tem-
 40 peratura ambiente durante 30 min y a 40°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose (cuant.) 8-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-6-(3-clorofenil)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina.

b) Se añadió gota a gota 2-propanol/NH₃ (50 ml) a 5°C a una mezcla de 8-[cloro(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imi-
 45 dazol-5-il)metil]-6-(3-clorofenil)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina (descrita en el Ejemplo B19a) (0,0032 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (2,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/2-propanol/NH₄OH 85/15/0,1; 20-45 μm). Se reco-
 50 gieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes, obteniéndose: 0,29 g F1 (16,9%) y 0,33 g F2 (19,3%). Se cristalizaron ambas fracciones en CH₃CN/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose: 0,19 g (11,1%) de (A)-6-(3-clorofenil)-α-(4-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotia-
 zepina-8-metanamina, punto de fusión 218°C y 0,17 g (9,9%) de (B)-6-(3-clorofenil)-α-(4-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina-8-metanamina, pf. 167°C.

Ejemplo B20

Se añadió gota a gota nBuLi (0,009 mol) a -70°C a una mezcla de 3-bromo-piridina (0,009 mol) en dietil-éter
 (10 ml) en corriente de N₂. La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una suspensión
 60 de compuesto intermedio (31) (0,003 mol) en THF (30 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se llevó luego lentamente a la temperatura ambiente, se agitó durante una noche y se vertió en agua con hielo. Se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,12 g (7%). Esta fracción se recogió en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,1 g (6%)
 65 de 6-(3-clorofenil)-α-(4-clorofenil)-α-(3-piridinil)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina-8-metanol, MS (MH⁺) m/e: 532, 534, 536.

Ejemplo B21

Se añadió poco a poco hidruro de sodio (0,0016 mol, 60% en aceite) a 10°C a una mezcla de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona (0,0013 mol), obtenida en el Ejemplo B2, en DMF (7 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió (bromometil)-ciclopropano (0,0016 mol). La mezcla se llevó a la temperatura ambiente, se agitó luego durante 3 horas, se vertió en agua con hielo y se agitó de nuevo durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración y se recogió en DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NEt₃ 97/3/0,1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,16 g) se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,13 g (17%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1-(ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona, pf. 245°C.

Ejemplo B22

Se añadió ácido 2,2,2-tricloroetil-éster-cloro-carbónico (0,0008 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de 7-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona (0,0001 mol), obtenida en el Ejemplo B11b, en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días y se vertió en agua con hielo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,02 g. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,045 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,007 g (7%) de *N'*-[(*E*)-(4-clorofenil)[5-(3-clorofenil)-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-4,1-benzotiazepin-7-il](1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-*N,N*-dimetil-metanimidamida, MS (MH⁺) *m/e*: 578, 580, 582.

Los compuestos siguientes se prepararon análogamente al modo de los ejemplos anteriores (el número de ejemplo análogo al que se prepararon se indica entre corchetes después del número de compuesto).

[B18] pf. 175°C	[B18] pf. 190°C	[B18] pf. 130°C
[B14]	[B5] pf. 196°C	[B5] pf. 143°C
[B10], pf. 152°C		

C. Ejemplo farmacológico

Ejemplo C.1

5 “Ensayo *in Vitro* para Inhibición de la Farnesil-Protein-Transferasa”

Se realizó un ensayo *in vitro* para inhibición de la farnesil-transferasa esencialmente como se describe en WO 98/40383, páginas 33-34.

10 Ejemplo C.2

“Ensayo de Reversión del Fenotipo de las Células Transformadas con Ras”

15 El ensayo de reversión del fenotipo de las células transformadas con *ras* se realizó esencialmente como se describe en WO 98/40383, páginas 34-36.

20 Ejemplo C.3

“Modelo de Tumor Secundario del Inhibidor de Farnesil-Protein-Transferasa”

El modelo de tumor secundario del inhibidor de farnesil-protein-transferasa se utilizó como se describe en WO 98/40383, página 37.

25

D. Ejemplo de composición: Tabletas recubiertas de película

Preparación del núcleo de la tableta

30

Una mixtura de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcla bien y se humidifica después de ello con una solución de 5 g de dodecil-sulfato de sodio y 10 g de polivinil-pirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Se añaden luego 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el todo y se comprime en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales comprende 10 mg de un compuesto de fórmula (I).

35

Recubrimiento

A una solución de 10 g de metil-celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 g de etil-celulosa en 150 ml de diclorometano. Se añaden luego 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade la última solución a la primera y se añaden luego 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de colorante, y se homogeneiza el todo. Los núcleos de las tabletas se recubren con la mixtura así obtenida en un aparato de recubrimiento.

45

50

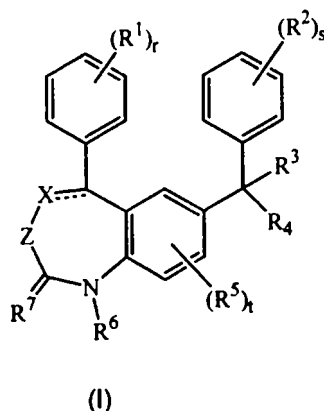
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido o forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde

la línea de trazos representa un enlace opcional;

r y s son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

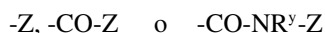
t es 0, 1, 2 ó 3;

X es -NH-, -O-, o -S- (cuando el enlace opcional representado por la línea de trazos está ausente) o -N= (cuando el enlace opcional representado por la línea de trazos está presente);

Z es alcanodifilo C_{1-2} , que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} (sustituido opcionalmente con hidroxilo), arilalquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , mono- o dialquilaminoalquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , o arilo;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente azido, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ -ciclo-alquilo C_{3-10} , cianoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilalquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , $R^{24}S$ -alquilo C_{1-6} , trihalometilo, arilalquilo C_{1-6} , Het²-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -N $R^{22}R^{23}$, -alquil C_{1-6} -N R^{22} -alquil C_{1-6} -N $R^{22}R^{23}$, -alquil C_{1-6} -N R^{22} -Het², -alquil C_{1-6} -N R^{22} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -N R^{22} -alquil C_{1-6} -S-alquil C_{1-6} -Ar², -alquil C_{1-6} -N R^{22} -alquil C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -N R^{22} -alquil C_{1-6} -Ar² (en el cual el resto alquilo C_{1-6} adyacente al Ar² está sustituido opcionalmente con alquiloxycarbonilo C_{1-6}), -alquil C_{1-6} -N R^{22} -alquil C_{1-6} -Het², -alquil C_{1-6} -N R^{22} -CO-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -N R^{22} -COAr², -alquil C_{1-6} -N R^{22} -COAr², alquilsulfonilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquiloxi C_{1-6} , -O-alquil C_{1-6} -N R^{22} -N R^{23} , trihalometoxi, arilalquiloxi C_{1-6} , Het²-alquiloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cianoalqueno C_{2-6} , -alqueno C_{2-6} -N $R^{22}R^{23}$, hidroxycarbonilalqueno C_{2-6} , alquiloxycarbonil C_{1-6} -alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , -CHO, alquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo C_{1-6} , -CONR²²R²³, -CONR²²-alquil C_{1-6} -N $R^{22}R^{23}$, -CONR²²-alquil C_{1-6} -Het², -CONR²²-alquil C_{1-6} -Ar², -CONR²²-Het², -CONR²²-Ar², -CONR²²-O-alquilo C_{1-6} , -CONR²²-alqueno C_{1-6} , -N $R^{22}R^{23}$, -OC(O)R²⁴, -CR²⁴=N R^{25} , -CR²⁴=N-OR²⁵, -N $R^{24}C$ (O)N $R^{22}R^{23}$, -N $R^{24}SO_2R^{25}$, -N $R^{24}C$ (O)-R²⁵, -S(O)₀₋₂R²⁴, -SO₂N $R^{24}R^{25}$, -C(N $R^{26}R^{27}$)=N R^{28} ; -Sn(R²⁴)₃, -SiR²⁴R²⁴R²⁵, -B(OR²⁴)₂, -P(O)OR²⁴OR²⁵, Ar²oxi, Het²-oxi,

o un grupo de fórmula



en las cuales R^y es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y Z es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando el anillo fenilo o heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, -COOR²⁴, aminocarbonilo, alquiltio C_{1-6} , hidroxilo, -N $R^{22}R^{23}$, alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} o fenilo; o

ES 2 328 225 T3

dos sustituyentes R^1 o R^2 adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula



p es 0 a 5;

R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} y se definen independientemente para cada iteración de p que excede de 1;

R²² y R²³ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o -(CR²⁰R²¹)_p-cicloalquiloC₃₋₁₀, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxi, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, OCF₃, hidroxycarbonilo, alquiloxicarboniloC₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di-(alquilC₁₋₆)amino-carbonilo, amino, mono- o di(alquilC₁₋₆)amino, alquilsulfonilaminoC₁₋₆, oxima, o fenilo;

R²⁴ y R²⁵ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_p-cicloalquiloC₃₋₁₀ o arilalquiloC₁₋₆;

R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son independientemente hidrógeno y alquiloC₁₋₆ o C(O)alquiloC₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_p-cicloalquiloC₃₋₁₀, haloalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, arilalquiloxiC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiltio C₁₋₆alquiloC₁₋₆, hidroxicarbonilalquiloC₁₋₆, alquilcarbonilC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloxicarbonilC₁₋₆alquiloC₁₋₆, -alquilC₁₋₆-N R²²R²³, -alquilC₁₋₆-CONR²²R²³, arilalquiloC₁₋₆, Het²-alquiloC₁₋₆, alquenilC₂₋₆, -alquenilC₂₋₆NR²²R²³, alquilinoC₂₋₆, hidroxicarbonilo, alquiloxicarboniloC₁₋₆, arilo, o Het²; o un radical de fórmula



en donde R¹⁰ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_p-cicloalquiloC₃₋₁₀, arilalquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆, arilo, un grupo de fórmula -NR²²R²³ o -alquilC₁₋₆C(O)O-alquilC₁₋₆NR²²R²³, o un radical de fórmula -Alk-OR¹³ o -Alk-NR¹⁴R¹⁵.

R¹¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, arilo o arilalquiloC₁₋₆;

R¹² es hidrógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_p-cicloalquiloC₃₋₁₀, alquilcarboniloC₁₋₆alquiloC₁₋₆, arilalquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, arilo, alquiloC₁₋₆, un grupo de fórmula-NR²²R²³, alquilcarbonilaminoC₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆, haloalquilcarboniloC₁₋₆, arilalquilcarboniloC₁₋₆, Het²alquilcarboniloC₁₋₆, arilcarbonilo, alquiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆, trihaloalquiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆, aminocarbonilo, mono- o di(alquiloC₁₋₆)aminocarbonilo en donde el resto alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de sustituyentes arilo y alquiloC₁₋₆; aminocarbonilcarbonilo, mono- o di(alquiloC₁₋₆)-aminoalquilcarboniloC₁₋₆, o un radical de fórmula -Alk-OR¹³ o Alk-NR¹⁴R¹⁵;

en donde Alk es alcanodiílo C_{1-6} ;

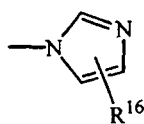
R¹³ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, arilo o arilalquiloC₁₋₆;

ES 2 328 225 T3

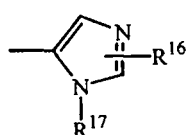
R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} ;

R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} ;

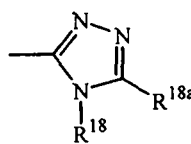
R^4 es un radical de fórmula



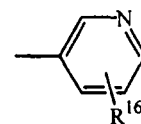
(c-1)



(c-2)



(c-3)



(c-4)

en donde R^{16} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ cicloalquilo C_{3-10} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , un grupo de fórmula $-NR^{22}R^{23}$, hidroxycarbonilo, alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} o arilo,

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluorometilalquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , mono- o di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo o $-alquilo C_{1-6} P(O)OR^{24}OR^{25}$;

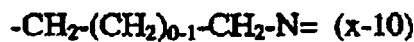
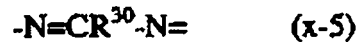
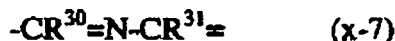
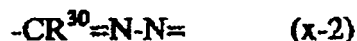
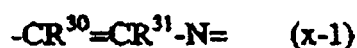
R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , arilalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;

R^{18a} es hidrógeno, $-SH$ o $-S$ -alquilo C_{1-4} ;

R^5 es ciano, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} , $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , Het^2 alquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilo, alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , o un grupo de fórmula $-NR^{22}R^{23}$ o $-CONR^{22}R^{23}$;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, $-(CR^{20}R^{21})_p$ ciclo-alquilo C_{3-10} , cianoalquilo C_{1-6} , $-alquilo $C_{1-6}CO_2R^{24}$, aminocarbonilalquilo C_{1-6} o alquilo $C_{1-6}NR^{22}R^{23}$, $R^{24}SO_2$, $R^{24}SO_2$ alquilo C_{1-6} , $-alquilo $C_{1-6}OR^{24}$, $-alquilo $C_{1-6}SR^{24}$, $-alquilo $C_{1-6}CONR^{22}$, $-alquilo $C_{1-6}NR^{22}R^{23}$, $-alquilo $C_{1-6}CONR^{22}$ -alquilo $C_{1-6}Het^2$, $-alquilo $C_{1-6}CONR^{22}$ alquilo $C_{1-6}Ar^2$, $-alquilo $C_{1-6}CONR^{22}$ -Het^2, $-alquilo $C_{1-6}CONR^{22}Ar^2$, $-alquilo $C_{1-6}CONR^{22}$ -O-alquilo C_{1-6} , $-alquilo $C_{1-6}CONR^{22}$ -alqueno C_{2-6} , $-Alk-Ar^2$ o $AlkHet^2$;$$$$$$$$$$$

R^7 es oxígeno o azufre; o R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula:



en donde cada R^{30} , R^{31} y R^{32} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^{24}$, $-COOR^{24}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-alquilo $C_{1-6}OR^{24}$, $-alquilo $C_{1-6}SR^{24}$, $R^{23}R^{22}N$ -alquilo C_{1-6} , $-CONR^{22}R^{23}$, alqueno C_{2-6} , alqueno $C_{2-6}Ar^2$, alqueno $C_{2-6}Het^2$, ciano, amino, tio, alquilo C_{1-6} , $-O-Ar^2$, $-S-Ar^2$ o Ar^2 ;$$

Ar^2 es fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo $C_{1-6}NR^{22}R^{23}$, alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , OCF_3 , hidroxycarbonilo, alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , ariloxi, $-NR^{22}R^{23}$, alquilsulfonilamino C_{1-6} , oxima o fenilo, o un sustituyente bivalente de fórmula $-O-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-CH_2-O-$;$

Het^2 es un radical heterocíclico mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo $C_{1-6}NR^{22}R^{23}$, alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , OCF_3 , hidroxycarbonilo, alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , $-CONR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, alquilsulfonilamino C_{1-6} , oxima o fenilo;$

ES 2 328 225 T3

arilo es fenilo, naftalenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆ o trifluorometilo, ciano, hidroxicarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

r y s son cada uno independientemente 0, 1 ó 2;

t es 0 ó 1;

Z es alcanodifilo C₁₋₂;

R¹ es halo, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, trihalometilo, trihalometoxi, alquenoC₂₋₆, hidroxicarbonilalquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquiloxiC₁₋₆, hidroxialquiloxiC₁₋₆, aminoalquiloxiC₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxicarbonilo, alquiloxicarboniloC₁₋₆, -CONR²²R²³, o -CH=NOR²⁵; o dos sustituyentes R¹ adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula



R² es halo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₆, ciano-alquiloC₁₋₆, -alquilC₁₋₆NR²²R²³; cianoalquenoC₂₋₆, -NR²²R²³, CHO, -CR²⁴=N-OR²⁵, alquiloxicarboniloC₁₋₆, -CONR²²R²³; o

dos sustituyentes R², adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula



R³ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, haloalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆-alquiloC₁₋₆, -alquilC₁₋₆-NR²²R²³, Het²-alquiloC₁₋₆, -alquenoC₂₋₆N-R²²R²³, o -Het²; o un grupo de fórmula



en donde R¹⁰ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, o un grupo de fórmula -Alk-OR¹³ o -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R¹² es hidrógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pcicloalquiloC₃₋₁₀, alquiloxiC₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆, aril-alquilcarboniloC₁₋₆, Het²-alquilcarboniloC₁₋₆, aminocarbonilo, o un radical de fórmula -Alk-OR¹³ o Alk-NR¹⁴R¹⁵;

en donde Alk es alcanodifilo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀;

R¹⁴ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀;

R¹⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R⁴ es un radical de fórmula (c-2) o (c-3)

en donde R¹⁶ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₆,

R¹⁷ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(CR²⁰R²¹)_pciclo-alquiloC₃₋₁₀, alquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆ o trifluorometilo;

ES 2 328 225 T3

R^{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-(CR^{20}R^{21})_p$ -cicloalquilo C_{3-10} ;

R^{18a} es hidrógeno;

- 5 R^5 es ciano, halo, alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , alquil-oxi C_{1-6} o alquiloxicarbonilo C_{1-6} ;
- R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -alquil $C_{1-6}CO_2R^{24}$, -alquil $C_{1-6}-C(O)NR^{22}R^{23}$, -Alk-Ar², -AlkHet² o $-(CR^{20}R^{21})_p$ -cicloalquilo C_{3-10} ,
- 10 R^7 es oxígeno o azufre; o R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-1), (x-2), (x-3), (x-4) o (x-9),
- Het² es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tiofenilo, tiazolilo u oxazolilo, o un anillo heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros, especialmente uno en el cual un anillo de benceno está condensado con un anillo heterocíclico que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, por ejemplo indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o benzodioxolanilo.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual:

Z es alcanodifilo C_{1-2} ;

r es 0, 1 ó 2;

25 s es 0 ó 1;

t es 0;

30 R^1 es halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o dos sustituyentes R^1 orto uno con respecto al otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula (a-1);

R^2 es halo, ciano, nitro, CHO, $-CR^{24}=N-OR^{25}$ en el cual R^{24} es hidrógeno y R^{25} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o dos sustituyentes R^2 orto uno con respecto al otro en el anillo de fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula (a-1);

35 R^3 es Het² o un grupo de fórmula (b-1) o (b-3) en donde

40 R^{10} es hidrógeno o un grupo de fórmula Alk-OR¹³,

R^{11} es hidrógeno;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , o mono- o di(alquil C_{1-6}) aminoalquilcarbonilo C_{1-6} ;

45 Alk es alcanodifilo C_{1-6} y R^{13} es hidrógeno;

R^4 es un grupo de fórmula (c-2) o (c-3) en donde

50 R^{16} es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

55 R^{18a} es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, $-(CR^{20}R^{21})_p$ -cicloalquilo C_{3-10} , -alquil $C_{1-6}-CO_2R^{24}$, aminocarbonilalquilo C_{1-6} , -Alk-Ar² o -Alk-Het² o alquilo C_{1-6} ;

60 R^7 es oxígeno o azufre; o R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-1), (x-2), (x-3), (x-4) o (x-9),
arilo es fenilo.

65

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual:

5 Z es alcanodifilo C_{1-2} , r es 0 ó 1, s es 1, t es 0, R^1 es halo, alquilo C_{1-6} o forma un radical divalente de fórmula (a-1), R^2 es halo, ciano o alquilo C_{1-6} , R^3 es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R^{10} es hidrógeno o -Alk-OR¹³, R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-6} y R^{13} es hidrógeno; R^4 es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en donde R^{16} es hidrógeno, R^{17} es alquilo C_{1-6} , R^{18} es alquilo C_{1-6} , R^{18a} es hidrógeno; R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CH₂-cicloalquilo C_{3-10} , -alquil C_{1-6} CO₂R²⁴ (R^{24} = H, Et), aminocarbonilalquilo C_{1-6} , -Alk-Ar² o -AlkHet²; R^7 es oxígeno o azufre; o R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-2), (x-3), o (x-4).

10 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual: Z es alcanodifilo C_{1-2} , r es 0 ó 1, s es 1, t es 0, R^1 es halo, R^2 es halo o ciano, R^3 es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno, R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno, R^4 es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en donde R^{16} es hidrógeno, R^{17} es alquilo C_{1-6} , R^{18} es alquilo C_{1-6} , R^{18a} es hidrógeno; R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CH₂-cicloalquilo C_{3-10} o -alquil C_{1-6} Ar²; R^7 es oxígeno o azufre; o R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-2) o (x-4).

20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual: X es -S-, Z es -CH₂-, r y s son 1, t es 0, R^1 es halo, R^2 es halo o ciano, R^3 es un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R^9 es hidrógeno, R^{10} y R^{11} son hidrógeno y R^{12} es hidrógeno, R^4 es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en donde R^{16} es hidrógeno, R^{17} es alquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo, R^{18} es alquilo C_{1-6} preferiblemente metilo, R^{18a} es hidrógeno; R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CH₂-cicloalquilo C_{3-10} o -alquilAr²; R^7 es oxígeno o azufre; o R^6 y R^7 forman juntos un radical trivalente de fórmula (x-4).

25 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-ilmetil)]-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2(3*H*)-ona,

30 5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona,

5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzoxazepina-2(3*H*)-tiona,

35 7-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-1,5-dihidro-1-metil-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona,

40 6-(3-clorofenil) α (4-clorofenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*-tetrazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina-8-metanamina,

5-(3-clorofenil)-7-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin-2(3*H*)-ona,

(B)-6-(3-clorofenil) α (4-clorofenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina-8-metanamina,

45 6-(3-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-4*H*,6*H*-tetrazolo[1,5-*a*][4,1]benzotiazepina,

6-(3-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-5,1-benzotiazocin-2-ona

50 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

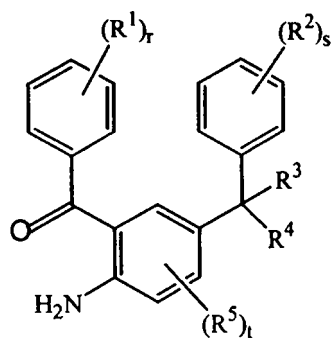
8. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

55

60

65

a) someter a ciclación un compuesto de fórmula (II):

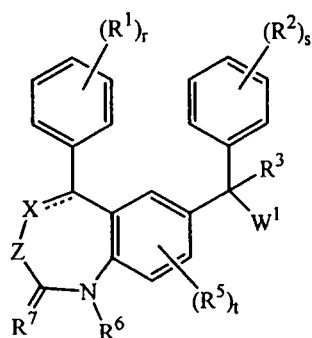


(II)

para formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^6 es hidrógeno y R^7 es oxígeno;

o

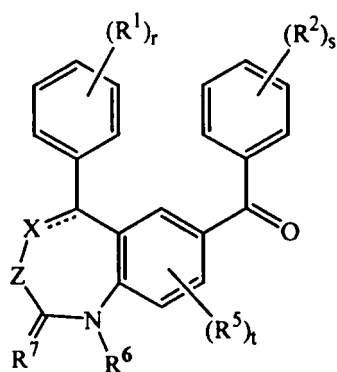
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la cual W^1 es un grupo reemplazable, con un reactivo de imidazol que sirve para reemplazar el grupo W^1 con un grupo R^4 de fórmula (c-1); o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

ES 2 328 225 T3

5 con un reactivo de imidazol para formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^4 es un grupo de fórmula (c-2), o con un reactivo de 3-mercapto-4-alkilC₁₋₆-1,2,4-triazol para formar el derivado correspondiente de 3-mercapto-4-alkilC₁₋₆-1,2,4-triazol, que se somete opcionalmente a metilación para formar el derivado correspondiente de 3-metilmercapto, y eliminar subsiguientemente el grupo 3-mercapto o 3-metilmercapto para formar un compuesto de fórmula (I) en la cual R^4 es un grupo de fórmula (c-3) en la cual R^{18} es un grupo alkiloC₁₋₆; o con un reactivo de 3-bromopiridilo para formar un compuesto de fórmula (I) en donde R^4 es un grupo de fórmula (c-4);

y, opcionalmente, efectuar una o más de las conversiones siguientes en cualquier orden deseado:

- 10 (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I);
- (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 (iii) convertir una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto de fórmula (I) originario;
- (iv) preparar una forma estereoquímicamente isómera de un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como medicamento.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 para uso en la inhibición del crecimiento de los tumores.

25

30

35

40

45

50

55

60

65