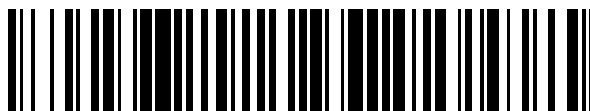


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 515**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008** **E 11172829 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2374798**

54 Título: **Derivados de benzacepina útiles como antagonistas de la vasopresina**

30 Prioridad:

26.06.2007 JP 2007167207

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

26.11.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KONDO, KAZUMI;
MENJO, YASUHIRO;
TOMOYASU, TAKAHIRO;
MIYAMURA, SHIN;
TOMOHIRA, YUSO;
MATSUDA, TAKAKUNI;
YAMADA, KEIGO y
KATO, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 431 515 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

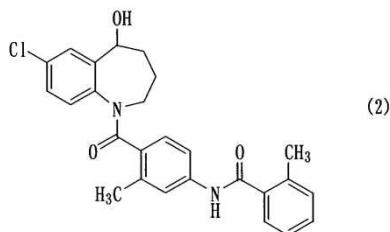
DESCRIPCIÓN

Derivados de benzacepina útiles como antagonistas de la vasopresina.

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de benzacepina y a una preparación farmacéutica.

Antecedentes de la técnica

10 El tolvaptán, representado por la fórmula (2) a continuación, es un compuesto conocido y se da a conocer en, por ejemplo, la patente US nº 5.258.510 (Ejemplo nº 1.199).



15 Es conocido que el tolvaptán resulta útil como antagonista de la vasopresina, presentando una eficacia acuareática (Circulation 107:2690-2696, 2003). Sin embargo, debido a su baja solubilidad en agua, el tolvaptán adolece de problemas debido a que resulta pobremente absorbido por el tracto gastrointestinal y sus formas de dosificación y vías de administración son limitadas. Desde el punto de vista del tratamiento médico, se desea el desarrollo de un nuevo fármaco que pueda mantener durante un periodo de tiempo prolongado el nivel en sangre de tolvaptán, permitiendo producir los efectos farmacéuticos deseados.

20 La patente US nº 5.622.947 A se refiere a antagonistas de la vasopresina y describe los ésteres de metionina y valina de tolvaptán.

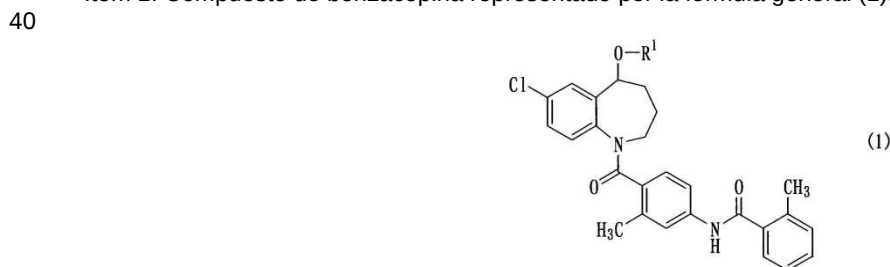
Exposición de la invención

25 Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto de benzacepina que presente unas propiedades excelentes, tales como el mantenimiento del nivel en sangre de tolvaptán, durante un periodo de tiempo prolongado, permitiendo proporcionar los efectos farmacéuticos deseados.

30 Se han llevado a cabo investigaciones exhaustivas para superar el problema mencionado anteriormente y a partir de las mismas se ha descubierto que los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) presentan excelentes propiedades, tales como el mantenimiento de efectos farmacéuticos del principio activo tolvaptán durante un periodo de tiempo prolongado en el cuerpo. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en los resultados mencionados anteriormente.

35 La presente invención proporciona los compuestos de benzacepina siguientes, y preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos mostrados en los ítems 1 a 4, a continuación.

Ítem 1. Compuesto de benzacepina representado por la fórmula general (1).



en la que R¹ es un grupo de (1-1):

45 (1-1) un grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ en el que n es un número entero de 1 a 4, R² es (2-1) un grupo hidroxilo; (2-2) un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, un grupo alcoilo C₂₋₆, un grupo alcoilo C₂₋₆, un grupo alcocarbonilo inferior en el que la porción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il; o (2-3) un grupo amino sustituido opcionalmente con un grupo hidroxialquilo C₁₋₆; o su sal.

50

Ítem 2. Compuesto según el ítem 1, en el que, en la fórmula (1), R^1 es un grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en el que n es un número entero de 1 a 4, o su sal.

Ítem 3. Preparación farmacéutica que comprende el compuesto de benzacepina del ítem 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un diluyente y/o portador farmacológicamente aceptable.

Ítem 4. Preparación farmacéutica según el ítem 3 que es utilizada como un vasodilatador, fármaco hipertensor, agente acuarético, o inhibidor de la agregación plaquetaria.

A continuación se proporcionan unos ejemplos específicos de grupos de fórmula general (1).

En la presente memoria, el término "inferior" se refiere a " C_{1-6} ", a menos que se indique lo contrario.

Los ejemplos de grupos alcanoílo C_{2-6} incluyen grupos alcanoílo C_{2-6} ramificados o lineales, tales como acetilo, n-propionilo, n-butililo, isobutililo, n-pentanoilo, terc-butilcarbonilo, y n-hexanoilo.

Los ejemplos de grupos alcanoilo C_{2-6} incluyen grupos alcanoilo C_{2-6} ramificados o lineales, tales como grupo acetilo, n-propionilo, n-butililo, isobutililo, n-pentanoilo, terc-butilcarbonilo, y n-hexanoilo.

Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen grupos alcoxicarbonilo en los que la porción alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, n-hexiloxycarbonilo, isohexiloxycarbonilo, y 3-metilpentiloxycarbonilo.

Los ejemplos de grupos cicloalquiloxycarbonilo incluyen grupos cicloalquiloxycarbonilo en los que la porción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclopropiloxycarbonilo, ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, cicloheptiloxycarbonilo, y ciclooctiloxycarbonilo.

Los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos cicloalquilcarbonilo en los que la porción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, y ciclooctilcarbonilo.

Los ejemplos de grupos alcoxi C_{1-6} incluyen grupos alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, y 3-metilpentilo.

Los ejemplos de hidroxialquilo C_{1-6} incluyen grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados que presentan uno a tres grupos hidroxilo, tales como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 3,3-dimetil-3-hidroxipropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, y 2,3,4-trihidroxibutilo.

Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, y 3-metilpentilo.

Los ejemplos de átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos de grupos alquilamino C_{1-6} incluyen grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} ramificados o lineales, tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, di-n-pentilamino, di-n-hexilamino, N-metil-N-etilamino, N-etil-N-n-propilamino, N-metil-N-n-butilamino, y N-metil-N-n-hexilamino.

Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo inferior incluyen grupos alcoxicarbonilo en los que la porción alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, n-hexiloxycarbonilo, isohexiloxycarbonilo, y 3-metilpentiloxycarbonilo.

Los ejemplos de anillos heterocíclicos saturados de 6 miembros formados por enlace de R^3 y R^4 entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan R^3 y R^4 , directamente o mediante un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno incluyen piperazina, piperidina, morfina, y similares.

Los ejemplos de grupos hidroxialcoxi C_{1-6} incluyen grupos hidroxialcoxi que presentan uno o dos grupos hidroxilo, siendo la porción alcoxi un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, y 2-metil-3-hidroxipropoxi.

Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos alquilcarbonilo en los que la porción alquilo es un grupo alquilo C_{1-20} lineal o ramificado, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, 3-metilpentilcarbonilo, n-heptilcarbonilo, n-octilcarbonilo, n-nonilcarbonilo, n-decilcarbonilo, n-undecilcarbonilo, n-dodecilcarbonilo, n-tridecilcarbonilo, n-tetradecilcarbonilo, n-pentadecilcarbonilo, n-hexadecilcarbonilo, n-heptadecilcarbonilo, n-octadecilcarbonilo, n-nonadecilcarbonilo, y n-icosilcarbonilo.

Los ejemplos de grupos arilcarbonilo incluyen fenilcarbonilo, (1- o 2-)naftilcarbonilo, y similares.

Los ejemplos de grupos furilcarbonilo incluyen (2- o 3-)furilcarbonilo.

Los ejemplos de grupos alquilo inferior alcoxicarbonilo inferior incluyen grupos alcoxicarbonilalquilo en los que la porción alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, y la porción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 3-etoxycarbonilpropilo, 4-etoxycarbonilbutilo, 5-isopropoxycarbonil pentilo, 6-n-propoxycarbonilhexilo, 1,1-dimetil-2-n-butoxycarboniletilo, 2-metil-3-terc-butoxycarbonilpropilo, 2-n-pentiloxycarboniletilo, y n-hexiloxycarbonilmetilo.

Los ejemplos de grupos carboxialquilo C_{1-6} incluyen grupos carboxialquilo en los que la porción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 1-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo, 1,1-dimetil-2-carboxietilo, y 2-metil-3-carboxipropilo.

Los ejemplos de grupos alcoxifenilo C_{1-6} incluyen grupos alcoxifenilo en los que la porción alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxifenilo, etoxifenilo, n-propoxifenilo, isopropoxifenilo, n-butoxifenilo, isobutoxifenilo, terc-butoxifenilo, sec-butoxifenilo, n-pentiloxifenilo, isopentiloxifenilo, neopentiloxifenilo, n-hexiloxifenilo, isohexiloxifenilo, y 3-metilpentiloxifenilo.

Los ejemplos de grupos alquiltío C_{1-6} incluyen unos grupos alquiltío C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metiltío, etiltío, n-propiltío, isopropiltío, n-butiltío, terc-butiltío, n-pentiltío, y n-hexiltío.

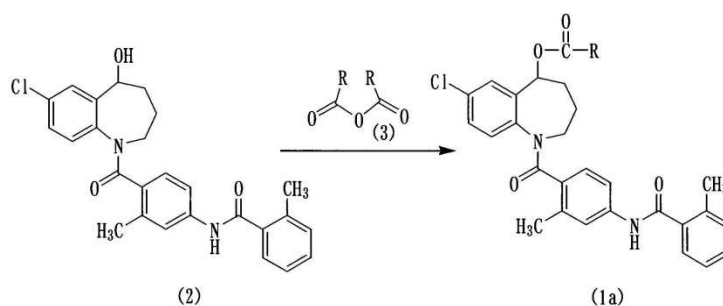
Los ejemplos de residuos peptídicos o aminoácidos incluyen residuos aminoácidos tales como alanilo, fenilalanilo, sarcosilo, valilo, leucilo, isoleucilo, prolilo, N-etilglicilo, N-propilglicilo, N-isopropilglicilo, N-butilglicilo, N-terc-butilglicilo, N-pentilglicilo, N-hexilglicilo, N,N-dietilglicilo, N,N-dipropilglicilo, N,N-dibutylglicilo, N,N-dipentilglicilo, N,N-dihexilglicilo, N-metil-N-etilglicilo, N-metil-N-propilglicilo, N-metil-N-butylglicilo, N-metil-N-pentilglicilo, y N-metil-N-hexilglicilo; y residuos peptídicos tales como sarcosil-glicilo, glicil-glicilo, glicil-sarcosilo, sarcosil-sarcosilo, alanil-glicilo, fenilalanil-glicilo, fenilalanil-fenilalanil, glicil-glicil-glicilo, N-etilglicil-glicilo, N-propilglicil-glicilo, N,N-dimetilglicil-glicilo, N,N-dietilglicil-glicilo, N-metil-N-etilglicil-glicilo, sarcosil-glicil-glicilo, N-etilglicil-glicil-glicilo, y N,N-dimetilglicil-glicil-glicilo.

Los ejemplos de grupos protectores para los péptidos y aminoácidos incluyen los utilizados habitualmente para proteger grupos amino de aminoácidos o péptidos, tales como terc-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, fluorenilmetoxycarbonilo y acetilo.

Los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) pueden prepararse mediante diversos métodos; por ejemplo, mediante los procedimientos según los Esquemas de reacción siguientes.

De entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) o sales de los mismos, el compuesto (1a) en el que R^1 es un grupo de (1-1) anterior puede prepararse a partir de tolvaptán de fórmula (2) según el Esquema de reacción 1, 2 o 3.

Esquema de reacción 1



en el que R es $-(CH_2)_n-COR^2$ (en la que n y R^2 son como se ha definido anteriormente),

$-(CH_2)_m-NR^3R^4$ (en la que m, R^3 y R^4 son como se ha definido anteriormente),

5 $-(CH_2)_p-O-CO-NR^5R^6$ (en la que p, R^5 y R^6 son como se ha definido anteriormente),

$-(CH_2)_q-X-R^7$ (en la que q, X, y R^7 son como se han definido anteriormente),

10 $-R^8$ (en el que R^8 es como se ha definido anteriormente), o un grupo formado mediante la extracción de un grupo carbonilo (grupo CO) de un residuo aminoácido o peptídico protegido opcionalmente con uno o más grupos protectores (por ejemplo, aminometilo para glicilo, (R)-1-aminoetilo para alanilo, (R)-1-amino-2-fenilpropilo para fenilalanilo, (metilamino)metilo para sarcosilo, (R)-1-amino-3-metilbutilo para leucilo, terc-butoxicarbonil (etil)aminometilo para N-terc-butoxicarbonil-N-etilglicilo, (S)-2-amino-propanamidometilo para alanil-glicilo, 2-(metilamino)acetamido-metilo para sarcosil-glicilo, (S)-2-amino-3-fenilpropanamidometilo para fenilalanil-glicilo, 2-aminoacetamido)acetamidometilo para glicil-glicil-glicilo, [2-(metilamino)acetamido]acetamidometilo para sarcosil-glicil-glicilo, o similares).

Según el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 1, el compuesto (1a) se prepara haciendo reaccionar el compuesto (2) con un anhídrido ácido (3) en presencia o ausencia de un compuesto básico en un solvente adecuado.

La cantidad de anhídrido ácido (3) habitualmente es de entre aproximadamente 1 mol y un amplio exceso, y preferentemente de entre 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2).

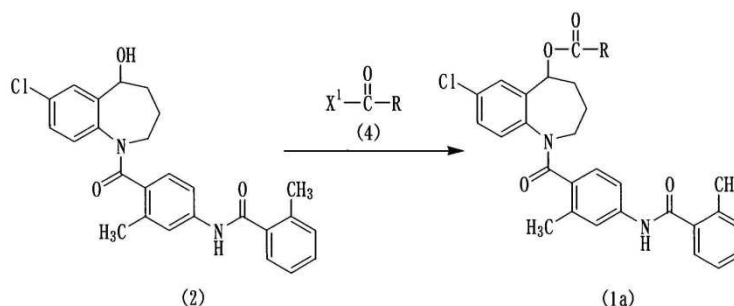
25 El solvente puede ser cualquier solvente conocido que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de dichos solventes incluyen éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, monoglisma y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y N-metilpirrolidona (NMP) y solventes mixtos de los mismos.

Los ejemplos de compuestos básicos incluyen trietilamina, piridina y similares. La cantidad de compuesto básico habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles por cada mol de compuesto (2). Dicho compuesto básico también puede utilizarse a modo de solvente.

En caso de hallarse presente un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el sistema de reacción en la reacción mencionada anteriormente la reacción puede resultar estimulada.

40 La temperatura de reacción de la reacción mencionada anteriormente habitualmente es de entre la temperatura ambiente y 150°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 100°C. El tiempo de reacción habitualmente es de entre 15 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 6 horas, y más preferentemente de entre 1 y 3 horas.

45 Esquema de reacción 2



en el que R es tal como se ha definido anteriormente y X^1 es un átomo de halógeno.

Según el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 2, el compuesto (2) se hace reaccionar con un haluro de ácido (4) en presencia de un compuesto básico en un solvente adecuado con el fin de preparar compuesto (1a).

La cantidad de haluro de ácido (4) habitualmente es de entre aproximadamente 1 mol y un amplio exceso, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2).

El solvente puede ser cualquier solvente conocido que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de estos solventes incluyen éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, DMF, DMSO y NMP; y solventes mixtos de los mismos.

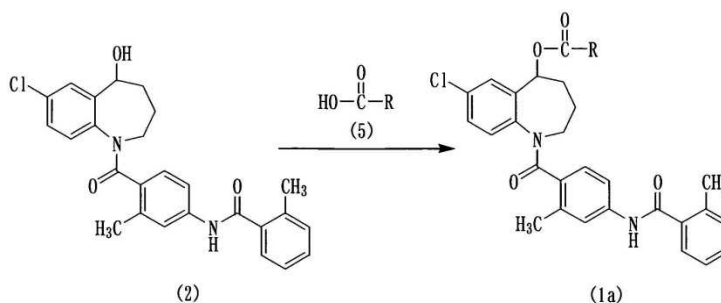
Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato de cesio; fosfatos, tales como fosfato potásico y fosfato sódico; bases orgánicas, tales como piridina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y mezclas de los mismos.

La cantidad de compuesto básico habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2). Dicha base orgánica también puede utilizarse a modo de solvente.

En caso de hallarse presente un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el sistema de reacción de la reacción mencionada anteriormente, la reacción puede resultar estimulada.

La temperatura de la reacción mencionada anteriormente habitualmente es de entre -10°C y 100°C, y preferentemente de entre 0°C y 50°C, y más preferentemente de entre 0°C y la temperatura ambiente. El tiempo de reacción habitualmente es de entre 15 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 6 horas, y más preferentemente de entre 1 y 3 horas.

Esquema de reacción 3



en el que R es tal como se ha definido anteriormente.

Según el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 3, el compuesto (2) se condensa con un ácido carboxílico (5) en presencia de un activador, con el fin de preparar el compuesto (1a).

La cantidad de ácido carboxílico (5) habitualmente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles, por cada mol de compuesto (2).

Los ejemplos de activadores incluyen diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), carbonildiimidazol y similares. Estos activadores pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La cantidad de activador habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 mol y aproximadamente 5 moles, por cada mol de compuesto (2).

La reacción de condensación habitualmente se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia o en ausencia de un compuesto básico. Los ejemplos de solventes que pueden utilizarse incluyen éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, DMF, DMSO y NMP, y solventes mixtos de los mismos.

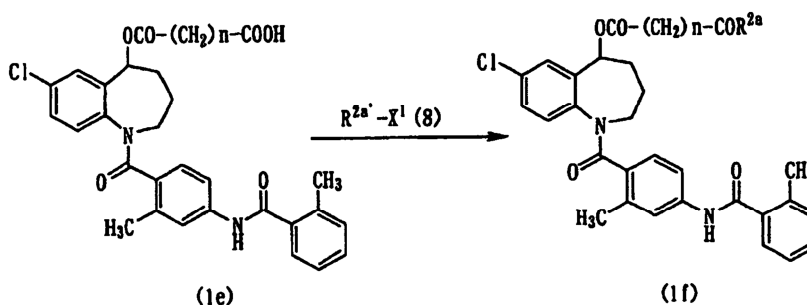
Los ejemplos de compuestos básicos incluyen trietilamina, piridina y similares. La cantidad de compuesto básico habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2). Dicho compuesto básico también puede utilizarse a modo de solvente.

En caso de hallarse un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el sistema de reacción, la reacción puede resultar estimulada.

La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente. La reacción habitualmente se completa en un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 90 horas.

Entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) o sales de los mismos, el compuesto (1f) en el que R^1 es un grupo de (1-1) anterior, y R^2 es un grupo de (2-2) anterior puede ser preparado a partir del compuesto (1e) en el que R^1 es un grupo de (1-1) anterior, y R^2 es un grupo de (2-1) anterior mediante el procedimiento según el esquema de reacción 7 siguiente:

Esquema de reacción 7



en el que R^{2a} es un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, alcianoilo C_{2-6} , alcianoiloxi C_{2-6} , alcoxicarboniloxi C_{1-6} , cicloalquiloxicarboniloxi, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il, $R^{2a'}$ es un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, alcianoilo C_{2-6} , alcianoiloxi C_{2-6} , alcoxicarboniloxi C_{1-6} , cicloalquiloxicarboniloxi, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il, y n y X^1 son como se ha definido anteriormente.

La reacción del compuesto (1e) con el compuesto (8) es realizada en presencia de un compuesto básico en un solvente adecuado.

La cantidad del compuesto (8) es habitualmente de aproximadamente 1 mol hasta un gran exceso, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, por mol del compuesto (1e).

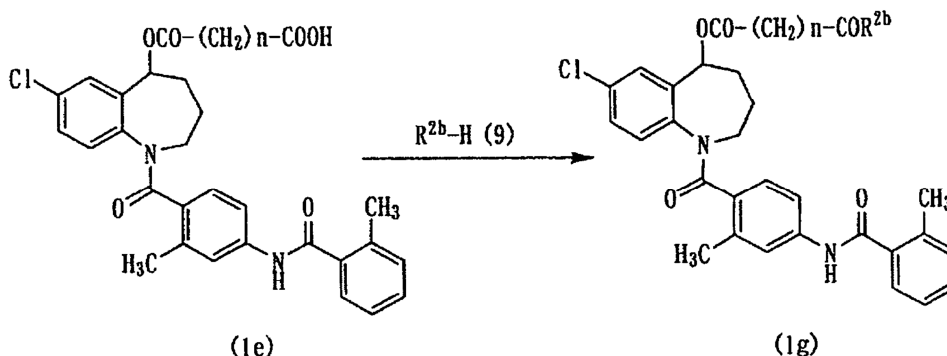
Los ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, y diglima; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y tetracloruro de carbono; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; solventes polares apróticos tales como acetonitrilo, DMF, DMSO, y NMP; y sus solventes mixtos.

Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, y carbonato de cesio; fosfatos tales como fosfato de potasio, y fosfato sódico; bases orgánicas tales como piridina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilnilina, N-metilmorfolino, DBN, DBU, y DABCO; y similares. Dichos compuestos pueden ser utilizados individualmente o en combinación con dos o más. La cantidad de compuesto básico es habitualmente de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, por mol del compuesto (1e). Dicho compuesto básico puede ser asimismo utilizado como el solvente.

La temperatura de reacción es habitualmente de la temperatura ambiente hasta 150°C, y preferentemente de la temperatura ambiente hasta 100°C. El periodo de reacción es habitualmente de 15 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas, y más preferentemente de 1 a 3 horas.

De entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) o sus sales, puede ser preparado el compuesto (1g) en el que R^1 es un grupo de (1-1) anterior, y R^2 es un grupo amino sustituido con uno o más grupos hidroxilo alquilo inferior, por ejemplo, a partir del compuesto (1e) en el que R^1 es un grupo de (1-1) anterior, y R^2 es un grupo de (2-1) anterior por el procedimiento según el esquema de reacción 8 siguiente:

Esquema de reacción 8



5 en el que R^{2b} es un grupo amino sustituido con uno o más grupos hidroxialquilo inferior y n es como se ha definido anteriormente.

La reacción del compuesto (1e) con el compuesto (9) es realizada en condiciones de reacción utilizadas habitualmente para el procedimiento de la carbodiimida. Más específicamente, el compuesto (1e) es condensado con el compuesto (9) en presencia de un activador tal como dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), o carbonildiimidazol.

La cantidad de activador es habitualmente de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto (1e).

La reacción de condensación es realizada en un solvente adecuado en presencia o ausencia de un compuesto básico. Los ejemplos de solventes que pueden ser utilizados incluyen éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, y diglima; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y tetracloruro de carbono; ésteres tales como el acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; solventes polares apróticos tales como acetonitrilo, DMF, DMSO, y NMP; y sus solventes mixtos.

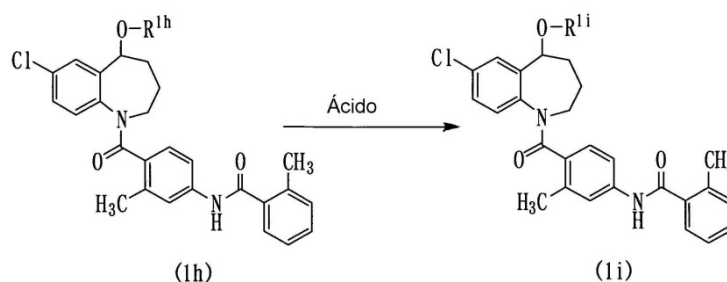
Los ejemplos de compuestos básicos incluyen la trietilamina, la piridina y similares. La cantidad de compuesto básico es habitualmente de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, por mol del compuesto (1e). Dicho compuesto básico puede ser utilizado asimismo como el solvente.

Cuando se utiliza WSC como un activador en la reacción anterior, la presencia de un catalizador en el sistema de reacción, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), puede promover la reacción.

La reacción es habitualmente realizada a aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 180°C , y preferentemente aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C . La reacción habitualmente se completa en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 90 horas.

Entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) o sales de los mismos, los compuestos en los que el grupo amino se encuentra protegido con un grupo protector pueden convertirse mediante desprotección en los compuestos correspondientes en los que el grupo amino no se encuentra protegido con el grupo protector, por ejemplo mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 9 siguiente:

Esquema de reacción 9



en el que R^{1h} es igual al R^1 anterior con un grupo amino, del que dicho grupo amino se encuentra protegido con un

grupo protector de amino; R^{1i} es igual al R^1 anterior con un grupo amino correspondiente a R^{1h} , del que el grupo protector de amino se encuentra desprotegido.

La reacción de conversión del compuesto (1h) en compuesto (1i) se lleva a cabo en presencia de un ácido en un solvente adecuado o sin utilizar ningún solvente.

Los ejemplos de solventes que pueden utilizarse incluyen agua; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma y diglima; ácidos grasos, tales como ácido acético y ácido fórmico; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; amidas, tales como DMF, N,N-dimetilacetamida y NMP; DMSO; triamida hexametilfosfórica; y solventes mixtos de los mismos.

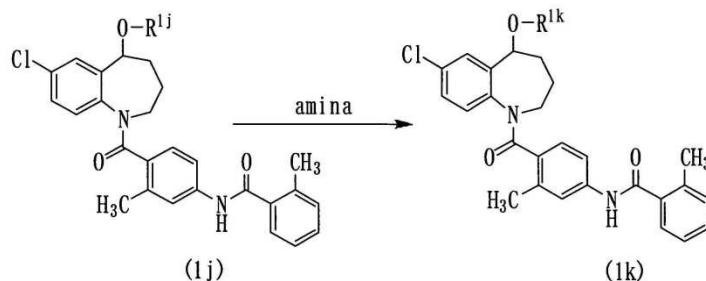
Los ejemplos de ácidos incluyen ácidos minerales, tales como ácido hidróclórico, ácido sulfúrico y ácido hidrobromico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético, y ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico.

La cantidad de ácido habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol y preferentemente de entre aproximadamente 1 y 10 moles, por cada mol de compuesto (1h). Puede utilizarse un exceso amplio de ácido a modo de solvente.

La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente a una temperatura de entre 0°C y aproximadamente 150°C. La reacción habitualmente se completa en un periodo de tiempo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 horas.

Los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) o sales de los mismos, los compuestos que presentan un átomo de halógeno en R^1 pueden hacerse reaccionar con una amina para convertir el átomo de halógeno en un grupo amino correspondiente, por ejemplo mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 10, a continuación:

Esquema de reacción 10



en el que R^{1j} es igual al R^1 anterior con un átomo de halógeno, y R^{1k} es el grupo del que el átomo de halógeno de R^{1j} se convierte en el grupo amino correspondiente del reactante amina.

La reacción del compuesto (1j) con amina se lleva a cabo en un solvente inerte adecuado en presencia de un compuesto básico.

Los ejemplos de solventes inertes incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; acetonitrilo, DMSO, DMF, triamida hexametilfosfórica y solventes mixtos de los mismos.

Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato de cesio; bases orgánicas, tales como piridina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilalanina, N-metilmorfolina, DBN, DBU y DABCO. Dichas bases pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La cantidad de compuesto básico habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (1j).

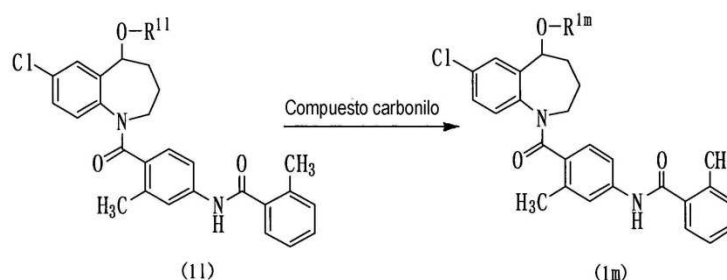
La cantidad de amina (8) habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (1j).

Pueden hallarse presentes haluros de metal alcalino, tales como yoduro sódico y yoduro potásico, y otros compuestos, en el sistema de dicha reacción.

- 5 La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre 0°C y aproximadamente 150°C. La reacción habitualmente se completa en un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 80 horas.

- 10 Los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) o sales de los mismos, los compuestos que presentan un grupo amino en R¹ pueden someterse a alquilación reductora con el fin de convertir el grupo amino en un grupo N-alquilamino.

Esquema de reacción 11



- 15 en el que R¹¹ es igual al R¹ anterior con un grupo amino, y R^{1m} es el grupo del que el grupo amino de R¹¹ se ha convertido en el grupo N-alquilamino correspondiente del reactante compuesto carbonilo.

- 20 La reacción del compuesto (11) con un compuesto carbonilo se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de un agente reductor sin utilizar ningún solvente o en un solvente adecuado.

- 25 Los ejemplos de solventes que pueden utilizarse incluyen agua; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol y etilenglicol; acetonitrilo; ácidos grasos, tales como ácido fórmico y ácido acético; éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, monoglima y diglima; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroforno y tetracloruro de carbono, y solventes mixtos de los mismos.

- 30 Los ejemplos de agentes reductores incluyen ácidos grasos, tales como ácido fórmico; sales de metal alcalino de ácido graso, tales como formato sódico y acetato sódico; agentes reductores hidruro, tales como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y triacetiloxiborohidruro sódico; mezclas de dichos agentes reductores hidruro; agentes reductores de hidrogenación catalítica, tales como negro de paladio, carbono de paladio, óxido de platino, negro de platino y níquel de Raney, y similares.

- 35 En el caso de que se utilice un ácido graso, tal como ácido fórmico, o una sal de metal alcalino de ácido graso, tal como formato sódico o acetato sódico, como el agente reductor, la temperatura de reacción preferentemente es de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 150°C. La reacción habitualmente se completa en un periodo de tiempo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 10 horas. La cantidad de ácido graso o sal de metal alcalino de ácido graso preferentemente es un exceso amplio respecto al compuesto (11).

- 40 En el caso de que se utilice un agente reductor hidruro, la temperatura de reacción habitualmente es de entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 100°C, preferentemente de entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 70°C. La reacción habitualmente se completa en un periodo de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 60 horas. La cantidad de agente reductor hidruro habitualmente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 moles, por cada mol de compuesto (11).

- 50 Pueden añadirse aminas, tales como trimetilamina, trietilamina y N-etildisopropilamina, o tamices moleculares, tales como los tamices moleculares 3A (MS-3A) y los tamices moleculares 4A (MS-4A) a dicho sistema de reacción.

- 55 En el caso de que se utilice un agente de hidrogenación catalítica, la reacción habitualmente se lleva a cabo a una presión entre la normal y aproximadamente 20 atm, y preferentemente a una presión entre la normal y aproximadamente 10 atm, en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de un donante de hidrógenos, tal como ácido fórmico, formato amónico, ciclohexeno o hidrazina anhidra. La temperatura de reacción habitualmente es de entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C. La reacción habitualmente se completa en un periodo de entre aproximadamente 1 y

aproximadamente 12 horas. La cantidad de agente de hidrogenación catalítica habitualmente es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 40% en peso, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% en peso respecto al compuesto (1l).

- 5 La cantidad de compuesto (9) utilizada en la reacción del compuesto (1l) con el compuesto (9) habitualmente es de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre 1 mol y un amplio exceso, por cada mol de compuesto (1l).

La cantidad de compuesto (1l) habitualmente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y 3 moles, por cada mol de compuesto (2).

- 10 Dicha reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 150°C. La reacción habitualmente se completa en un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 30 horas.

- 15 En caso de hallarse presente un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el sistema de reacción de la reacción mencionada anteriormente, puede resultar estimulada la reacción.

- 20 Los compuestos (2), (3), (4), (5), (8), (9), (1e), (1h), (1j), (1l), ácidos carboxílicos, amina y compuesto carbonilo, los cuales se utilizan como materias primas en los esquemas de reacción anteriormente indicados, son compuestos conocidos o compuestos que pueden utilizarse fácilmente según métodos conocidos, tales como los métodos descritos en los Ejemplos, posteriormente.

- 25 Los compuestos (2), (3), (4), (5), (8), (9), (1e), (1h), (1j), (1l), (1n), ácidos carboxílicos, amina y compuesto carbonilo, los cuales se utilizan como materias primas en los esquemas de reacción anteriormente indicados, pueden encontrarse en forma de sales adecuadas o derivados reactivos de las mismas. Entre los ejemplos de dichas sales adecuadas se incluyen las sales indicadas anteriormente en el compuesto (1), tales como sales sódicas, sales potásicas, sales de cesio y sales de metal alcalino similares.

- 30 Entre los compuestos representados por la fórmula general (1) de la presente invención y sales de los mismos se incluyen estereoisómeros, isómeros ópticos y solvatos (hidratos, etanolatos, etc.) de los mismos.

- 35 Entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) de la invención, los compuestos que presentan un grupo básico pueden convertirse fácilmente en sales de adición de ácido mediante la reacción de los compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales de adición de ácido mediante la reacción de los compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales de ácido inorgánico, tales como hidrocloreto, sulfato, fosfato, hidrobromato, hidroyodato y nitrato; sales de ácido orgánico, tales como acetato, oxalato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, malonato, metanosulfonato, benzoato, trifluoroacetato, bencenosulfonato, formato y toluenosulfonato; y sales de aminoácido (por ejemplo arginato, aspartato, glutamato, etc.).

- 45 Entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) de la invención, los compuestos que presentan un grupo ácido pueden convertirse fácilmente en sales con una base mediante reacción de los compuestos con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo sales sódicas, sales potásicas, etc.) y sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sales de calcio, sales de magnesio, etc.); sales amónicas; sales de base orgánica (por ejemplo sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de piridina, sales de picolina, sales de dicitclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de tris(hidroximetil)aminometano, etc.), y similares. Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, y similares.

Dichas sales se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

- 55 Cada uno de los compuestos objetivo que se obtienen según los esquemas de reacción anteriormente indicados puede aislarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, tras el enfriamiento, someter la mezcla de reacción a procedimientos de aislamiento, tales como filtración, concentración, extracción, etc., con el fin de separar un producto de reacción crudo, seguido de procedimientos convencionales de purificación, tales como la cromatografía de columna, la recristalización, etc.

- 60 El compuesto de la presente invención presenta, por ejemplo, antagonismo de la vasopresina, actividad vasodilatadora, actividad hipotensora, actividad de inhibición de la liberación de glucosa del hígado, actividad inhibidora del crecimiento de células mesangiales, actividad acuareética y actividad inhibidora de la agregación plaquetaria. El compuesto resulta útil como vasodilatador, hipotensor, agente acuareético e inhibidor de la agregación plaquetaria, y resulta efectiva en la prevención y tratamiento de la hipertensión, edema (por ejemplo edema cardíaco, edema hepático, edema renal o edema cerebral), hidropesía abdominal, insuficiencia cardíaca (por ejemplo insuficiencia cardíaca severa), disfunción renal, síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH),

cirrosis hepática, hiponatremia, hipocalcemia, diabetes, insuficiencia circulatoria, enfermedad renal poliquística (PKD) y similares.

5 Al administrarse en el cuerpo humano a modo de medicina, el compuesto de la invención puede utilizarse simultánea o separadamente con otros farmacéuticos, tales como los antagonistas de la vasopresina, los inhibidores de la ACE, los agentes β -bloqueantes, los agentes acuaréticos, los antagonistas de la angiotensina II (ARB) y/o la digoxina.

10 El compuesto de la invención puede utilizarse en forma de una composición farmacéutica general. Dicha composición farmacéutica puede prepararse mediante un método convencional utilizando diluyentes y/o excipientes utilizados comúnmente, tales como rellenos, agentes de extensión, ligantes, humectantes, desintegrantes, surfactantes y lubricantes.

15 La forma de la composición farmacéutica que contiene el compuesto de la invención puede seleccionarse convenientemente dependiendo del propósito del tratamiento. Los ejemplos de la misma incluyen comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.), pomadas y similares.

20 Para formar comprimidos, puede utilizarse ampliamente cualquiera de los diversos portadores convencionalmente conocidos de este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen excipientes, tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; ligantes, tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, fosfato potásico y polivinilpirrolidona; desintegradores, tales como almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminaran en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de desintegración, tales como azúcar blanco, estearina, manteca de cacao y aceites hidrogenados; agentes de absorción, tales como bases de amonio cuaternario, y laurilsulfato sódico; agentes humectantes, tales como glicerol y almidón; adsorbentes, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; lubricantes, tales como talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo y polietilenglicol, y similares. Además, dichos comprimidos pueden ser comprimidos provistos de un recubrimiento típico según se requiera, por ejemplo comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos encapsulados en gelatina, comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos de película, comprimidos de doble capa o multicapa, etc.

35 Para formar píldoras, puede utilizarse ampliamente cualquiera de los diversos portadores conocidos convencionalmente en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen excipientes, tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín y talco; ligantes, tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; desintegrantes, tales como laminarina y agar, y similares.

40 Para formar supositorios, puede utilizarse ampliamente cualquiera de los diversos portadores convencionalmente conocidos en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos y similares.

45 Pueden prepararse cápsulas según un método convencional mediante la mezcla del compuesto principio activo con diversos portadores, tales como los indicados anteriormente, y el rellenado de la mezcla en una cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda, o similar.

50 Para formar inyecciones, preferentemente se esterilizan y preparan en forma isotónica con la sangre soluciones, emulsiones y suspensiones. Al preparar inyecciones en forma de soluciones, emulsiones y suspensiones, puede utilizarse cualquiera de los diluyentes utilizados comúnmente en este campo. Los ejemplos de dichos diluyentes incluyen agua, soluciones acuosas de ácido láctico, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, y similares. En este caso, pueden incorporarse en la composición farmacéutica agentes isotonicadores, tales como cloruro sódico, glucosa, manitol y glicerol, en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. También pueden añadirse ajustadores de pH, solubilizadores, tampones, agentes suavizantes y similares.

55 Otros aditivos, tales como agentes colorantes, conservantes, saborizantes y agentes edulcorantes, y otras medicinas, también pueden añadirse, en caso necesario.

60 La cantidad de compuesto representado por la fórmula general (1) o sal del mismo en la preparación farmacéutica de la invención no se encuentra particularmente limitada y puede seleccionarse convenientemente de un amplio intervalo. En general, la proporción de compuesto preferentemente es de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 70% en peso de la preparación farmacéutica.

65 El modo de administración de la preparación farmacéutica de la invención no se encuentra particularmente limitado y puede administrarse mediante un método adecuado a la forma de la preparación, la edad del paciente, el sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, soluciones,

suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Las inyecciones se administran por vía intravenosa individualmente o en mezclas con líquido de sustitución típico, tal como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos, o similares, o se administran individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según resulte necesario.

La dosis de la preparación farmacéutica de la invención convenientemente se selecciona según el régimen de dosificación, la edad del paciente, el sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. La dosis habitualmente es la suficiente para que el compuesto representado por la fórmula general (1), que es un ingrediente efectivo, se administre en una cantidad de entre 0,001 y 100 mg, y preferentemente de entre 0,001 y 50 mg, por kg de peso corporal y día, en una o más administraciones.

La dosis varía según diversas condiciones. Una dosis inferior a la del intervalo anteriormente indicado puede resultar suficiente, mientras que puede resultar necesaria una dosis superior a la del intervalo anteriormente indicado.

Las patentes, las solicitudes de patente y los documentos mencionados en la presente memoria se incorporan como referencia.

Efecto de la invención

Según la presente invención, puede proporcionarse un nuevo compuesto de benzacepina que presenta excelentes propiedades, tales como el mantenimiento del nivel sanguíneo de tolvaptán durante un periodo de tiempo prolongado, permitiendo proporcionar los efectos farmacéuticos deseados.

Al administrarse en el cuerpo humano, el compuesto (1) de la invención o sal del mismo puede convertirse fácilmente en tolvaptán, que es un principio activo.

Además, el compuesto (1) de la invención o una sal del mismo se cristaliza fácilmente y resulta fácil de manipular. Asimismo, el compuesto (1) de la invención o una sal del mismo presenta una excelente estabilidad química.

Puede proporcionarse una composición que puede proporcionar efectos farmacéuticos equivalentes a los del fármaco útil tolvaptán, en diversas formas mediante la utilización del compuesto (1) de la invención o de una sal del mismo.

Mejor modo de poner en práctica la invención

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}succinato

Se añadieron tolvaptán (1,0 g, 2,2 mmoles), anhídrido succínico (0,33 g, 3,3 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (IMAP) (27 mg, 0,22 mmoles) a 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados se purificaron utilizando cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=50:50 → 20:80). El producto purificado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso y después se liofilizó, obteniendo 300 mg de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}succinato en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,1 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,5-2,6 (2H, m) ; 2,6-2,7 (2H, m), 3,0-4,3 (2H, m), 5,9-6,0 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo 2

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}succinato sódico

Se añadió una solución acuosa (2 ml) de hidrogenocarbonato sódico (46 mg, 0,55 mmoles) a una solución en metanol (2 ml) de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}succinato (0,30 g, 0,55 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el metanol mediante destilación bajo presión reducida a aproximadamente 30°C. La solución resultante se liofilizó, obteniendo 0,29 g (94%) de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}succinato sódico en forma de sustancia amorfa.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,70-2,10 (4H, m), 2,19 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,37 (6H, s), 2,56 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,05-3,50 (1H, m), 3,65-4,25 (1H, m), 5,85-5,95 (1H, m), 6,75-6,90 (1H, m), 6,90-7,10 (2H, m), 7,15-7,55 (6H, m), 7,58 (1H, s), 9,80 (1H, br).

5 Ejemplo 3

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}succinato de potasio

10 Se obtuvo {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}succinato de potasio en forma de sustancia amorfa de un modo similar tal como anteriormente en el Ejemplo 2.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

15 1,70-2,10 (4H, m), 2,16 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,37 (6H, s), 2,48 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,95-3,50 (1H, m), 3,70-4,25 (1H, m), 5,85-5,95 (1H, m), 6,75-6,90 (1H, m), 7,00-7,15 (2H, m), 7,20-7,45 (6H, m), 7,58 (1H, s), 9,77 (1H, br).

Ejemplo 4

20 **4-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}oxycarbonil}butirato sódico**

25 Se disolvió ácido 4-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}oxycarbonil}butírico (0,30 g, 0,53 mmoles) en acetona (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (45 mg, 0,53 mmoles) al mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se lavó con acetato de etilo y se secó al aire, obteniendo 0,14 g (45%) de 4-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}oxycarbonil}butirato sódico en forma de sustancia amorfa.

30 RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,70-2,10 (8H, m), 2,37 (6H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 3,10-3,55 (1H, m), 3,70-4,10 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,58 (1H, s), 9,83 (1H, br).

35 Ejemplo 5

Succinato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}metilo

40 Se añadió yodometano (34 µl, 0,55 mmoles) a una suspensión en DMF (5 ml) de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}succinato (0,25 g, 0,46 mmoles) y carbonato potásico (76 mg, 0,55 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron al aire. El producto seco se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo). El producto purificado se cristalizó a partir de metanol/agua, obteniendo de esta manera 0,20 g (77%) de succinato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}metilo en forma de polvos blancos.

Punto de fusión: entre 173,6°C y 175,5°C.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,70-2,05 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,55-2,70 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,10-3,45 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,80-4,10 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,80-7,00 (2H, m), 7,05-7,25 (3H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,79 (1H, br).

55 Ejemplo 6

7-Cloro-5-[N-(2-hidroxietil)-succinamoiloxi]-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

60 Se disolvió {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}succinato (0,30 g, 0,55 mmoles), 2-aminoetanol (40 µl, 0,66 mmoles), WSC (0,13 g, 0,66 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,10 g, 0,66 mmoles) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron al aire. El producto seco se purificó mediante cromatografía de gel de sílice básico (acetato de etilo:metanol), obteniendo de esta manera 0,19 g (59%) de 7-cloro-5-[N-(2-hidroxietil)-succinamoiloxi]-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina en forma de sustancia amorfa.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,25-2,90 (12H, m), 2,95-3,75 (7H, m), 4,60-4,95 (1H, m), 5,80-6,05 (1H, m), 6,35-6,65 (2H, m), 6,80-7,05 (2H, m), 7,10-7,70 (8H, m), 8,00-8,25 (1H, m).

Ejemplo de referencia 7

Ácido {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetiltio}acético (también conocido como tolvaptán monoéster de ácido tiodiglicólico)

Se disolvieron tolvaptán (1,0 g, 2,2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmoles) en piridina (5 ml). Se añadió anhídrido tiodiglicólico (2,9 g, 22 mmoles) a los mismos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido hidroclicórico 1 N a la mezcla de reacción y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con ácido hidroclicórico 1 N, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (diclorometano:metanol=100:0 → 83:17), y el componente de color se eliminó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo). Lo resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=50:50 → 0:100) y el producto purificado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso y después se liofilizó, obteniendo 350 mg de ácido {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetiltio}acético en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,2 (4H, m), 2,4 (6H, s), 3,0-4,4 (2H, m), 3,39 (2H, s), 3,60 (2H, s), 5,8-6,0 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,2-7,5 (7H, m), 7,57 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 8

{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetiltio}-acetato de metilo

Se disolvieron tolvaptán (1,0 g, 2,2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmoles) en piridina (5 ml). Se añadió anhídrido tiodiglicólico (0,43 g, 3,3 mmoles) a los mismos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió adicionalmente anhídrido tiodiglicólico (0,86 g, 6,5 mmoles) y seguidamente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido hidroclicórico 1 N a la mezcla de reacción, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido hidroclicórico 1 N y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y la concentración bajo presión reducida, se añadió trimetilsilildiazometano al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró adicionalmente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=60:40 → 0:100). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso y después se liofilizó, obteniendo 380 mg de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetiltio}-acetato en forma de sólido amorfo sólido.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,5-1,9 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,63 (3H, s), 5,9-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,57 (1H, s), 9,82 (1H, br).

Ejemplo de referencia 9

{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetilsulfonil}-acetato de metilo

Se disolvió {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetiltio}-acetato de metilo (480 mg, 0,81 mmoles) en metanol (5 ml) y agua (2 ml). Se añadió oxona (2KHSO₅/K₂SO₄/KHSO₄) (1,5 g, 2,4 mmoles) al mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=50:50 → 20:80).

El producto purificado se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso y se liofilizó, obteniendo 200 mg de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetilsulfonil}-acetato de metilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,5-1,9 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,63 (3H, s), 5,9-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,57 (1H, s), 9,82 (1H, br).

Ejemplo de referencia 10

{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}hexadecanoato

Se añadió cloruro de palmitoilo (1,24 ml, 4,4 mmoles) a una solución en diclorometano (20 ml) de tolvaptán (2,00 g, 4,4 mmoles) y piridina (0,40 ml, 5,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo), obteniendo de esta manera 2,25 g (74%) de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}hexadecanoato en forma de sustancia amorfa.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

0,85 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,15-1,45 (24H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,75-2,10 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,40-2,50 (2H, m), 3,05-3,55 (1H, m), 3,60-4,30 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,80-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,81 (1H, br).

Ejemplo de referencia 11

{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}cloroacetato

Se suspendieron tolvaptán (10 g, 22 mmoles) y piridina (2,7 ml, 33 mmoles) en diclorometano (100 ml) y se añadió cloruro de cloroacetilo (2,6 ml, 33 mmoles) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura durante 1 hora. Se añadió ácido hidroclicórico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido hidroclicórico 1 N y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=60:40 → 46:54). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 12 g de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}cloroacetato en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,7-2,2 (4H, m), 2,36 (6H, s), 2,6-4,3 (2H, m), 4,44 (2H, s), 5,9-6,0 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,57 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 12

4-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}iloxicarbonilmetil-piperazín-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron a acetonitrilo (10 ml) {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}cloroacetato (1,2 g, 2,3 mmoles), piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1-BOC-piperazina) (0,47 g, 2,5 mmoles) y carbonato potásico (0,35 g, 2,5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la sustancia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=50:50 → 20:80). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 1,2 g de 4-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}iloxicarbonilmetil-piperazín-1-carboxilato de terc-butilo en forma de aceite amarillo.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,42 (9H, s), 1,7-2,2 (4H, m), 2,39 (6H, s), 2,56 (4H, t, J=5,1 Hz), 3,37 (4H, t, J=5,1 Hz), 3,42 (2H, s), 2,6-4,3 (2H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,59 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 13**Dihidrocloruro de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetil}-piperazina**

Se añadió una solución de ácido hidroclicoro-acetato de etilo 4 N (3,7 ml) a una solución de acetato de etilo (15 ml) de 4-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetil}-piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 1,8 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron, obteniendo 800 mg de dihidrocloruro de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetil}-piperazina en forma de polvos amarillos.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,4 (4H, m), 2,369 (3H, s), 2,374 (3H, s), 2,8-3,0 (4H, m), 3,0-3,2 (4H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 3,0-4,3 (2H, m), 5,7 (1H, br), 5,9-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,2 (2H, br), 9,87 (1H, br).

Ejemplo de referencia 14**Dihidrocloruro de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetil}-4-metilpiperazina**

Se añadieron a metanol (5 ml), dihidrocloruro de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetil}piperazina (400 mg, 0,62 mmoles), formalina (0,15 ml, 1,9 mmoles), acetato sódico (61 mg, 0,74 mmoles) y cianotrihidroborato sódico (119 mg, 1,9 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y solución acuosa de hidróxido sódico a la mezcla de reacción y los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y después se secaron. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y se añadió al mismo una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (0,5 ml). A continuación, se recogieron los precipitados mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron, obteniendo 240 mg de dihidrocloruro de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilmetil}-4-metil-piperazina en forma de polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,1 (4H, m), 2,369 (3H, s), 2,374 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 2,8-3,0 (4H, m), 3,0-3,4 (4H, m), 3,54 (2H, s), 5,9-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,4 (7H, m), 7,54 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 15**Hidrocloruro de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}-4-dimetilaminobutirato**

Se suspendieron en diclorometano (5 ml), tolvaptán (1,0 g, 2,2 mmoles), hidrocloruro de ácido 4-dimetilamino-butírico (0,48 g, 2,9 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmoles). Se añadieron a la misma trietilamina (0,4 ml) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC) (0,55 g, 2,9 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=50:50 → 0:100). El producto purificado se concentró bajo presión reducida. A continuación, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se añadió al mismo una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo, y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió agua (10 ml). Tras la filtración, el filtrado se liofilizó, obteniendo 0,91 g de hidrocloruro de 4-dimetilaminobutirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,1 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m), 2,74 (6H, s), 3,0-3,1 (2H, m), 3,0-4,3 (2H, m), 5,9-6,0 (1H, m), 6,7-7,1 (2H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 7,2-7,5 (4H, m), 7,54 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 16**4-Clorobutirato de 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo**

Se dispersó tolvaptán (10,0 g, 22,3 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se añadió piridina (2,7 ml) al mismo y la mezcla se agitó. Se añadió gradualmente cloruro de ácido 4-clorobutírico (3,74 ml) a la mezcla obtenida y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se vertió el reactante en agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo resultante se cristalizó con éter dietílico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 10,7 g de 4-clorobutirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de polvos blancos.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,50-2,92 (16H, m), 3,10-4,02 (2,4H, m), 4,70-5,13 (1H, m), 5,86-6,19 (1,2H, m), 6,48-6,68 (1H, m), 6,82-7,82 (8,8H, m).

Ejemplo de referencia 17

4-(4-Acetilpiperazín-1-il)butirato de 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo

Se disolvió 4-clorobutirato de 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo (0,5 g) en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron 1-acetilpiperazina (0,35 g), yoduro sódico (0,41 g) y carbonato sódico (0,19 g) a la solución y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 19 horas. Se vertió el reactante en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre carbonato sódico. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=100:1 → 100:10), obteniendo 0,3 g de 4-(4-acetilpiperazín-1-il)butirato de 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de aceite incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,52-2,66 (23,6H, m), 2,70-2,92 (1H, m), 3,03-4,07 (4,4H, m), 4,72-5,14 (1H, m), 5,83-6,20 (1,2H, m), 6,45-6,68 (1H, m), 6,79-7,78 (8,8H, m).

Ejemplo de referencia 18

[(1-Cloroetoxicarbonil)metilamino]acetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo

Se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (0,12 ml, 1,2 mmoles) gota a gota a una solución en diclorometano (10 ml) de metilaminoacetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo (0,60 g, 1,2 mmoles) y la mezcla se enfrió con hielo. A continuación, se añadió gradualmente gota a gota a lo anterior N-metilmorfolina (0,15 ml, 1,4 mmoles). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo), obteniendo 0,67 g (93%) de [(1-cloroetoxicarbonil)metilamino]acetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de sustancia amorfa.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,70-1,95 (5H, m), 2,10-2,55 (7H, m), 2,75-3,15 (4H, m), 3,85-4,55 (2H, m), 4,70-5,10 (1H, m), 5,85-6,20 (1H, m), 6,45-6,65 (2H, m), 6,75-7,75 (11H, m) MS (M+1) : 626.

Ejemplo de referencia 19

[(1-Acetoxi-etoxicarbonil)metilamino]acetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo

Se añadió N-metilmorfolina (0,31 ml, 2,8 mmoles) gota a gota a una solución en ácido acético (0,32 ml, 5,6 mmoles) de [(1-cloroetoxicarbonil)metilamino]acetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo (0,35 g, 0,56 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron al aire. El producto seco se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo), obteniendo 0,26 g (72%) de [(1-acetoxi-etoxicarbonil)metilamino]acetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de sustancia amorfa.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,35-1,45 (3H, m), 1,75-2,15 (7H, m), 2,37 (6H, s), 2,95 (3H, s), 3,15-3,50 (1H, m), 3,70-4,15 (1H, m), 4,17 (2H, s),

5,95-6,05 (1H, m), 6,55-6,70 (1H, m), 6,85-7,00 (2H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,77 (1H, br).

Ejemplo de referencia 20

3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metil-butirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo

Se suspendieron en diclorometano (10 ml), tolvaptán (0,63 g), ácido 3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metilbutírico (0,70 g) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (24 mg, 0,22 mmoles). Se añadió a lo anterior hidrocloreto de N¹-(etilimino)metileno)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina (WSC) (383 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se seco sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=70:30 → 35:65). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 0,92 g de 3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metil-butirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,5-1,9 (7H, m), 2,10 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,6-4,3 (2H, m), 2,91 (2H, d, J=15,3 Hz), 3,13 (2H, d, J=15,3 Hz), 5,11 (2H, s), 5,14 (2H, s), 5,7-5,9 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,75-7,4 (20H, m), 7,54 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 21

3-(2,4-Dimetil-6-fosfonooxifenil)-3-metilbutirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo

Una mezcla de 3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metilbutirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo (0,92 g) en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenó sobre platino sobre carbono al 5% (100 mg). Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (diclorometano:metanol=90:10 → 50:50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y la solución acuosa en acetonitrilo del residuo se liofilizó, obteniendo 0,21 g de 3-(2,4-dimetil-6-fosfonooxi-fenil)-3-metil-butirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,60 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,6-2,0 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,3-4,2 (2H, m), 2,9-3,4 (2H, m), 5,8-5,9 (1H, m), 6,45 (1H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, s), 7,0-7,4 (7H, m), 7,43 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,63 (s, 3H), 9,91 (1H, br).

Ejemplo de referencia 22

{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}carbonato de clorometilo

Se suspendieron en diclorometano (50 ml), tolvaptán (5,0 g) y piridina (1,1 ml). Se le añadió clorofornato de clorometilo (1,1 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=70:30 → 50:50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 6,1 g de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}carbonato de clorometilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,7-2,2 (4H, m), 2,36 (6H, s), 2,6-5,8 (2H, m), 5,9-6,0 (3H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,58 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 23

Yodometilcarbonato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se añadieron carbonato de clorometil{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} (3,8 g) y yoduro sódico (5,3 g) a acetona (27 ml) y después la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados se lavaron con agua y se secaron, obteniendo 4,2 g de yodometilcarbonato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de polvos ligeramente amarillos.

RMN-¹H (tolueno-d₆, 100°C) δ ppm:

1,3-1,8 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,7-4,3 (2H, m), 5,48 (2H, d, J=5,1 Hz), 5,53 (2H, d, J=5,1 Hz), 5,5 (1H, m), 6,4-6,8 (3H, m), 6,8-7,2 (6 H, m), 7,2 (1H, m), 7,36 (1H, s).

Ejemplo de referencia 24

Carbonato de acetoximetil {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se añadió acetato sódico (300 mg) a una solución en acetonitrilo (5 ml) de yodometilcarbonato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} y después la mezcla se calentó bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la sustancia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=71:29 → 30:70). El producto purificado se concentró bajo presión reducida. La solución acuosa de acetonitrilo del residuo se liofilizó, obteniendo 6,1 g de carbonato de acetoximetil {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (tolueno-d₆, 100°C) δ ppm:

1,3-1,8 (4H, m), 1,6 (3H, s), 2,3 (3 H, s), 2,4 (3H, s), 2,7-4,4 (2H, m), 5,6 (2H, dd, J=5,5Hz, 10,4Hz), 5,6-5,9 (1H, m), 6,5 (1H, d, J=8,4Hz), 6,6 (1H, br), 6,7 (1H, dd, J=2,3, 8,4Hz), 6,8-7,2 (5H, m), 7,3 1H, d, J=2,1Hz), 7,4 (1H, 1,6Hz)

Ejemplo de referencia 25

7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metilmetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

Se añadieron dimetilsulfóxido (DMSO) (3 ml), anhídrido acético (1,5 ml) y ácido acético (1,5 ml) a tolvaptán (1,0 g, 2,2 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. Se añadieron agua y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=80:20 → 20:80). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 0,62 g de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metilmetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,7-2,2 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,36 (6H, s), 2,6-4,3 (2H, m), 4,70 (2H, d, J=11,2 Hz), 4,83 (2H, d, J=11,2 Hz), 4,9 (1H, m), 6,7-7,0 (1H, m), 7,0-7,5 (8H, m), 7,56 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 26

Dihidrogenofosfato de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloximetilo}

Se disolvió 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metilmetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (509 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). Se le añadió cloruro sulfúrico (0,12 ml, 1,5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadieron acetonitrilo (10 ml), ácido fórmico (0,68 ml, 10 mmoles) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmoles) al residuo y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla y ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico dos veces. Se añadió gradualmente ácido cítrico a la capa acuosa hasta no observar más espuma y se extrajo la capa acuosa con diclorometano dos veces. La capa orgánica agrupada se secó sobre

sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo bajo calentamiento y se eliminó la sustancia insoluble mediante filtración todavía en caliente. Tras enfriar el filtrado, los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 180 mg de dihidrogenofosfato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloximetilo} en forma de polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,2 (4H, m), 2,3-2,4 (6H, m), 2,8-4,3 (2H, m), 4,9-5,2 (2H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 6,7-7,7 (10H, m), 9,81 (1H, br).

Ejemplo de referencia 27

5-Acetoximetoxi-7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

Se disolvió 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metiltiometoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (509 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). Se le añadió cloruro sulfúrico (0,12 ml, 1,5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida y se añadieron acetonitrilo (10 ml), acetato sódico (246 mg, 2,0 mmoles) y yoduro sódico (450 mg, 3,0 mmoles) al residuo, y después la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a lo anterior y se eliminó la sustancia insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=65:35 → 50:50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso. Tras la concentración a temperatura ambiente bajo presión reducida, los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 280 mg de 5-acetoximetoxi-7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina en forma de polvos blancos.

RMN-¹H (tolueno-d₈, 100°C) δ ppm:

1,3-1,9 (7H, m), 2,32 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,8-4,1 (2H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,4-6,8 (3H, m), 6,8-7,3 (6H, m), 7,39 (1H, s).

Ejemplo de referencia 28

(2-Cloroetil)carbamato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se suspendió tolvaptán (1,0 g, 2,2 mmoles) en tolueno (7 ml). Se le añadieron isocianato de 2-cloroetilo (0,28 ml, 3,3 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (27 mg, 0,22 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 24 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=54:46 → 33:67). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 1,0 g de (2-cloroetil)carbamato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,2 (4H, m), 2,36 (6H, s), 2,6-4,3 (2H, m), 3,42 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,64 (2H, dd, J=6,0, 12,1 Hz), 5,8-5,9 (3H, m), 6,7-7,5 (10H, m), 7,56 (1H, s), 9,8 (1H, br).

Ejemplo de referencia 29

Cloruro de (2-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilamino}-etil)-trimetilamonio

Se añadió trimetilamina (solución al 30%, 0,5 ml) a una solución en etanol (10 ml) de (2-cloroetil)carbamato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} (330 mg) y la mezcla se calentó a 170°C durante 15 minutos (reactor de microondas). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 120 mg de cloruro de (2-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-iloxicarbonilamino}-etil)-trimetilamonio en forma de polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,6-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,1-3,9 (9 H, m), 3,3-3,7 (5H, m), 5,8-6,0 (1H, m), 6,7-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,88 (1H, br).

Ejemplo 30

2,2-dimetil-propioniloximetil-succinato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se preparó una sustancia amorfa de 2,2-dimetil-propioniloximetil-succinato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} de un modo similar al utilizado en el Ejemplo de referencia 5 anteriormente proporcionado.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,14 (9H, s), 1,75-2,10 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,65-2,80 (4H, m), 3,10-3,55 (1H, m), 3,65-4,15 (1H, m), 5,71 (2H, s), 5,85-6,00 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,55 (1H, s), 9,76 (1H, br).

Ejemplo de referencia 31

(Etoxicarbonilmetil-metil-carbamoiloxi)acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se añadieron cloroacetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} (500 mg, 0,95 mmoles), hidrocloreto de etilsarcosinato (230 mg, 1,5 mmoles) y carbonato potásico (414 mg, 3,0 mmoles) a dimetilformamida (DMF) (5 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua. Los precipitados se disolvieron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=36:64 → 15:85). El producto purificado se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 330 mg de (etoxicarbonilmetil-metil-carbamoiloxi)acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,6-2,2 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 2,85 (2H, s), 2,96 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,13 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,75 (2H, s), 5,9-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,80 (1H, br).

Ejemplo de referencia 32

[Metil-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metoxicarbonil)-amino]acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se disolvieron en DMF (5 ml) metilaminoacetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo (0,34 g, 0,65 mmoles) y 4-nitrofenil-carbonato de (5-metil-1,3-dioxolano-2-on-4-il)-metilo (0,22 g, 0,74 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo), obteniendo 0,44 g (43%) de [metil-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metoxicarbonil)-amino]acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de sustancia amorfa.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,75-2,15 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,96 (3H, s), 3,15-3,50 (1H, m), 3,70-4,25 (3H, m), 4,91 (2H, s), 5,95-6,05 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,76 (1H, br).

Ejemplo de referencia 33

Hidrocloreto de [metil-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil)-amino]acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se añadió 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,12 g, 0,61 mmoles) a una solución en acetonitrilo (5 ml) de metilaminoacetato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo (0,30 g, 0,58 mmoles) y trietilamina (0,10 ml, 0,69 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración y

concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo). El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se añadió al mismo ácido hidrocórico 4 N-acetato de etilo con el fin de formar el hidrocórico, y después se cristalizó. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron al aire, obteniendo 90 mg (23%) de hidrocórico de [metil-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil)-amino]acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de polvos blancos.

Punto de fusión: entre 162,0°C y 163,6°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm:

1,75-2,15 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,45-2,55 (3H, m), 3,15-4,10 (6H, m), 5,95-6,05 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,78 (1H, br).

Ejemplo de referencia 34

Hidrocórico de [4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazín-1-il]acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se disolvió dihidrocórico de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}carbonilmetil-piperazina (200 mg, 0,31 mmoles) en piridina (2 ml). Se le añadió cloruro de trimetilacetilo (0,1 ml, 0,75 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con una solución acuosa de sulfato de cobre y una solución acuosa saturada de sulfato sódico secuencialmente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=100:0 → 98:2). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (0,5 ml) a la solución de acetato de etilo (2 ml) del residuo. A la solución se le añadió éter dietílico y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 70 mg de hidrocórico de [4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazín-1-il]acetato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de polvos blancos.

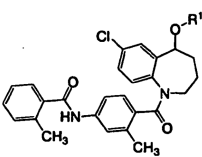
Punto de fusión: entre 194°C y 195°C.

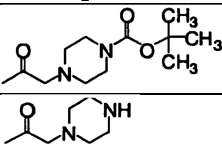
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

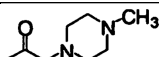
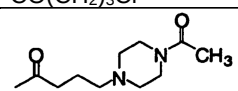
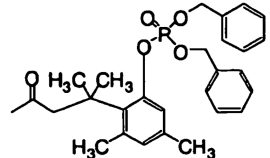
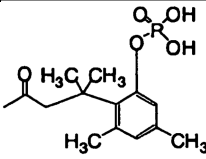
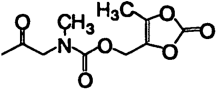
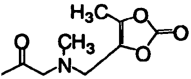
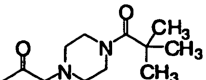
1,20 (9H, s), 1,6-2,2 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,7-3,0 (1H, m), 3,44 (8H, brs), 4,0-5,0 (3H, m), 6,0-6,2 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 10,29 (1H, s).

La Tabla 1 muestra las fórmulas químicas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de referencia 1 a 34.

Tabla 1



Ejemplo	R ¹	Sal
1	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-
2	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ Na ⁺	-
3	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ K ⁺	-
4	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻ Na ⁺	-
5	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-
6	-CO(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	-
7*	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ H	-
8*	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ CH ₃	-
9*	-COCH ₂ S(O) ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	-
10*	-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	-
11*	-COCH ₂ Cl	-
12*		-
13*		2HCl

Ejemplo	R ¹	Sal
14*		2HCl
15*	-CO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	HCl
16*	-CO(CH ₂) ₃ Cl	-
17*		-
18*	-COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)Cl	-
19*	-COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)OCOCH ₃	-
20*		-
21*		-
22*	-CO ₂ CH ₂ Cl	-
23*	-CO ₂ CH ₂ I	-
24*	-CO ₂ CH ₂ OCOCH ₃	-
25*	-CH ₂ SCF ₃	-
26*	-CH ₂ OPO(OH) ₂	-
27*	-CH ₂ OCOCH ₃	-
28*	-CH ₂ CONH(CH ₂)Cl	-
29*	-CONH(CH ₃) ₃ N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	-
30	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	-
31*	-COCH ₂ OCON(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-
32*		-
33*		HCl
34*		HCl

*Ejemplos de referencia

Ejemplo 35 a Ejemplo 104

- 5 Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 36, 37 y 63 siguientes del mismo modo que en el Ejemplo 1, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.
- 10 Los compuestos de los Ejemplos 62, 64, 65, 66, 86 y 87 siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 5, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.
- Los compuestos de los Ejemplos 35, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 68, 92, 69 y 93 siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 10, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.
- 15 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 42, 43, 67, 77, 78, 85, 95 y 103 siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 12, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.
- Los compuestos de los Ejemplos de referencia 39, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 74, 75, 76, 81, 82 y 84 siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 13, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.
- 20 Los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de referencia 38, 53, 54, 59, 70, 71, 72, 73, 79, 80 y 83 siguientes se

prepararon del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 15, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 91 siguiente se preparó del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 17, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 88, 89 y 90 siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 19, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

10 El compuesto del Ejemplo de referencia 40 siguiente se preparó del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 24, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

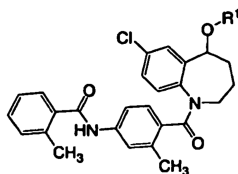
El compuesto del Ejemplo de referencia 44 siguiente se preparó del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 28, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

15 El compuesto del Ejemplo de referencia 94 siguiente se preparó del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 32, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

20 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 y 104 siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 34, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

La Tabla 2 muestra las fórmulas químicas y propiedades físicas, tales como la RMN y la EM de los compuestos obtenidos en los Ejemplos y Ejemplos de referencia 35 a 104.

25 Tabla 2

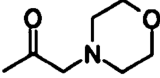
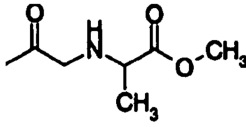
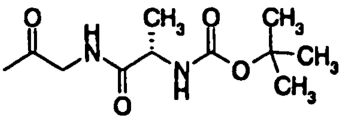
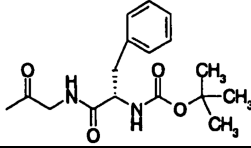
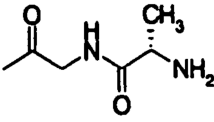
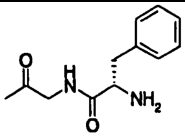


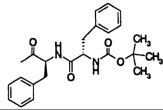
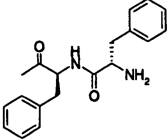
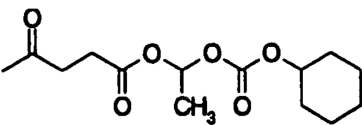
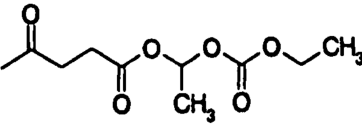
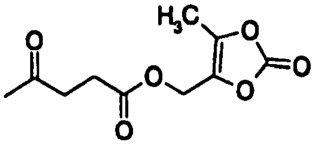
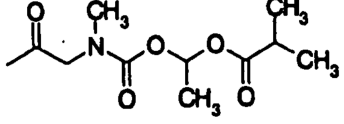
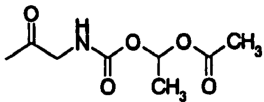
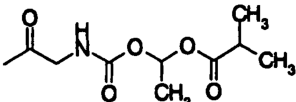
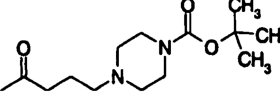
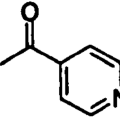
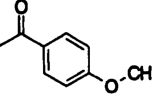
Ejemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
35	-CO(CH ₂)CO ₂ CH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm: 1,55-1,70 (4H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,40-2,55 (2H, m), 3,153,50 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,75-4,15 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,79 (1H, br).	591	-
36	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm: 1,7-2,1 (6H, m), 2,2-2,4 (8H, m), 2,5-2,55 (2H, m), 3,0-4,4 (2H, m), 5,9-6,0 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (4H, m), 7,57 (1H, s), 9,8 (1H, br).	563	-
37*	-COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 2,2-2,6 (4H, m), 2,37 (6H, s), 3,04,4 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,35 (2H, s), 5,9-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (4H, m), 7,57 (1H, s), 9,8 (1H, br).	565	-
38*	-CO(CH ₂) ₂ NHO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm: 1,38 (9H, s), 1,6-2,2 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,5-2,7 (2H, m), 3,29 (2H, dd, J=6,4Hz, 12,9 Hz), 3,0-4,3 (2H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,3 (1H, br), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,82 (1H, br).	620	-
39*	-CO(CH ₂) ₂ NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm: 1,6-2,2 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 2,9 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,1 (2H, t, J=6,9 Hz), 5,9-6,1 (1 H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, s), 8,2 (3H, br), 9,87 (1H, br).	520	Hidrocloruro

Ejemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
40*	-CO ₂ CH ₂ OPO(OH) ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm: 1,3-2,1 (4H, m), 2,2-2,4 (6H, m), 2,0-4,0 (2H, m), 5,3-6,6 (2H, m), 5,7-6,0 (1H, m), 6,4-7,7 (10H, m), 10,0 (1H, br).	603	-
41	-CO(CH ₂) ₂ CONH ₂	¹ H-RMN (Tolueno-d ₈) dppm: 1,5-1,8 (4H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,4-2,6 (2H, m), 2,5-5,0 (2H, m), 4,0-4,7 (2H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,4-6,8 (3H, m), 6,8-7,2 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,36 (1H, s).	548	-
42*	-COCH ₂ NHCH ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm: 1,7-2,2 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,99 (2H, s), 6,0-6,2 (1H, m), 6,7-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,87 (1H, br).	578	Hidrocloreuro
43*	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,7-2,2 (4H, m), 2,366 (3H, s), 2,371 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,77 (2H, s), 4,14 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,9-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,80 (1H, br).	606	Hidrocloreuro
44*	-CONHC ₂ H ₅	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm: 1,09 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,6-2,2 (4H, m), 2,46 (6H, s), 2,85 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,11 (2H, dq, J=7,1, 5,7 Hz), 3,6-4,6 (1H, br), 5,7-5,9 (1H, m), 6,6-7,2 (4H, m), 7,2-7,5 (5H, m), 7,55 (1H, s), 9,79 (1H, br).	520	-
45*	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm: 0,73-0,97 (3H, m), 1,11-2,59 (26,7H, m), 2,68-2,89 (1H, m), 2,98-3,97 (0,3H, m), 4,70-5,15 (1H, m), 5,85-6,17 (1,2H, m), 6,46-6,67 (1H, m), 6,84-7,68 (8,8H, m).	-	-
46*	-CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm: 0,80-0,93 (3H, m), 1,13-2,62 (30,7H, m), 2,70-2,92 (1H, m), 2,99-3,95 (0,3H, m), 4,70-5,14 (1H, m), 5,84-6,16 (1,2H, m), 6,44-6,66 (1H, m), 6,85-7,78 (8,8H, m).	-	-
47*	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm: 0,79-0,95 (3H, m), 1,10-2,63 (34,7H, m), 2,71-2,93 (1H, m), 2,98-4,03 (0,3H, m), 4,72-5,13 (1H, m), 5,88-6,16 (1,2H, m), 6,47-6,67 (1H, m), 6,86-7,74 (8,8H, m).	-	-
48*	-CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm: 0,88 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,15-1,50 (28H, m), 1,60-1,95 (4H, m), 2,05-2,60 (9H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 4,75-5,10 (1H, m), 5,85-6,10 (1H, m), 6,50-6,65 (1H, m), 6,85-7,05 (3H, m), 7,15-7,75 (8H, m).	714	-
49*	-(CO(CH ₂) ₁₈ CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 0,88 (3H, t, J=6,7 Hz), 1,15-1,50 (32H, m), 1,60-2,00 (4H, m), 2,05-2,60 (9H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 4,70-5,10 (1H, m), 5,85-6,10 (1H, m), 6,45-6,65 (1H, m), 6,85-7,10 (3H, m), 7,15-7,75 (8H, m).	742	-
50*	-COC ₃ H ₇	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,6-1,8 (4H, m), 2,0-2,5 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,81 (1H, t, J = 11,6 Hz), 4,7-5,1 (1H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,9-7,9 (9H, m).	519	-

Ejemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
51*	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 0,8-1,0 (3H, m), 1,2-1,4 (2H, m), 1,6-1,9 (4H, m), 2,1-2,6 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,81 (1H, t, J = 11,5Hz), 4,7-5,1 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,4-6,6 (1 H, m), 6,9-7,7 (9H, m).	547	-
52*	-CO(CH ₂) ₆ CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 0,8-1,0 (3H, m), 1,2-1,5 (8H, m), 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,5 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,80 (1H, t, J = 11,5Hz), 4,7-5,1 (1H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,9-8,0 (9H, m).	575	-
53*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₂) ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,3-1,5 (9H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,4-2,6 (6H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 3,6-4,3 (3H, m), 4,7-5,0 (1H, m), 5,1-5,3 (1 H, m), 5,7-6,2 (2H, m), 6,5-8,0 (10H, m).	663	-
54*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ HCOCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm: 1,36 (9H, s), 1,7-2,0 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,4-2,6 (6H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,8-4,4 (1H,m), 4,7-4,8 (1H,m), 4,9-5,3 (2H,m), 5,8-6,2 (2H,m), 6,5-8,2 (10H, m).	720	-
55*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 4,0-4,3 (2H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 8,19 (3H, brs), 8,8-9,0 (1H, m), 10,27 (1H, s).	563	Hidrocloruro
56*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,6-3,0 (1H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,9-4,2 (2H, m), 4,5-4,9 (1H, m), 5,7-6,1 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 8,0-8,4 (1H, m), 10,22 (1H, s).	563	-
57*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,8-3,0 (1H, m), 3,2-4,2 (4H, m), 4,5-4,9 (1H, m), 5,8-6,0 (1H, m), 6,47 (2H, s), 6,6-7,8 (10H, m), 8,5-8,7 (1H, m), 10,24 (1H, s).	563	Fumarato
58*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,8-3,0 (1H, m), 3,4-3,8 (2H, m), 4,0-4,4 (2H, m), 4,6-4,9 (1H, m), 5,8-6,0 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 8,03 (3H, brs), 8,7-9,0 (1H, m), 10,25 (1H, s).	563	Metansulfonato
59 *	-COCH ₂ N(CH ₂)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,3-1,5 (9H, m), 1,6-1,9 (2H, m), 2,0-2,3 (2H, m), 2,4-2,6 (6H, m), 2,7-3,0 (4H, m), 3,9-4,3 (2H, m), 4,7-5,1 (1H, m), 5,9-6,2 (1H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,8-7,8 (10H, m).	620	-
60*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,5-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H,s), 2,8-3,0 (1H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,8-4,2 (6H, m), 4,6-4,9 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,4-7,8 (10H, m), 8,11 (3H, brs), 8,5-8,9 (2H, m).	620	Hidrocloruro
61*	-COCH ₂ NHCH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,7-2,2 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 4,0-4,4 (2H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,0-6,2 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 9,40 (2H, brs), 10,29 (1H, s).	520	Hidrocloruro

Ejemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
62	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-2,10 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,60-2,70 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,15-3,50 (1H, m), 3,75-4,10 (1H, m), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,90-6,00 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,55 (1H, s), 9,76 (1H, br).	577	-
63	-CO(CH ₂) ₄ CO ₂ H	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1,50-1,70 (4H, m), 1,75-2,10 (4H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,40-2,50 (2H, m), 3,15-3,50 (1H, m), 3,70-4,15 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,80-7,05 (2H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,25-7,40 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,76 (1H, br). 11,30 (1H, br).	577	-
64	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1,70-2,15 (6H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,50-2,60 (2H, m), 3,10-3,55 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,75-4,15 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,77 (1H, br).	577	-
65	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ (CH ₂)OH	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1,75-2,10 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,60-2,75 (4H, m), 3,10-3,50 (1H, m), 3,58 (2H, q, J = 5,4 Hz), 3,75-4,10 (1H, m), 4,08 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,24 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,90-6,00 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,76 (1H, br).	593	-
66	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 0,88 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,75-2,05 (5H, m), 2,37 (6H, s), 2,60-2,80 (4H, m), 3,15-3,55 (1H, m), 3,70-4,15 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,5 Hz), 5,90-6,00 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,55 (1H, s), 9,76 (1H, br).	605	-
67*	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H ₅	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 1,02-1,34 (3H, m), 1,43-3,72 (23H, m), 3,75-4,28 (2H, m), 4,69-5,19 (1H, m), 5,85-6,16 (1,2H, m), 6,47-6,68 (1H, m), 7,86-8,04 (8,8H, m).	633	-
68*	-COC(CH ₃) ₂ OCOCH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 1,40-2,63 (19,6H, m), 2,68-2,93 (1H, m), 3,02-4,03 (0,4H, m), 4,71-5,13 (1H, m), 5,88-6,15 (12H, m), 6,45-6,68 (1H, m), 6,82-7,78 (8,8H, m).	576	-
69*	-COCH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 1,63-1,96 (2H, m), 2,03-2,36 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,39-2,69 (6,6H, m), 2,72-2,95 (1H, m), 3,09-3,89 (0,4H, m), 4,70-5,16 (1H, m), 5,84-6,18 (12H, m), 6,48-6,67 (1H, m), 6,83-7,76 (8,8H, m).	-	-
70*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,5-2,9 (6H, m), 3,9-4,1 (3H, m), 4,1-4,5 (2H, m), 4,5-4,9 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,6-8,0 (10H, m), 9,1-9,4 (1H, m), 10,11 (1H, brs), 10,28 (1H, s).	591	Hidrocloruro
71*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 1,47 (9H, s), 1,7-1,9 (2H, m), 2,0-2,3 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,7-3,0 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,8-4,4 (4H, m), 4,7-5,1 (1H, m), 5,9-6,2 (1H, m), 6,5-7,6 (10H, m), 7,71 (1H, brs).	677	-

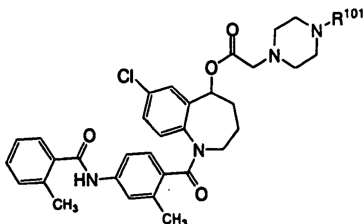
Ejemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
72*	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 1,44 (9H, s), 1,7-1,9 (2H, m), 2,0-2,3 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,7-3,1 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,9-4,4 (4H, m), 4,7-5,1 (1H, m), 5,3-5,6 (1H, m), 5,8-6,2 (1H, m), 6,5-7,5 (10H, m), 7,68 (1H, brs).	677	-
73*	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 1,3-1,5 (9H, m), 1,5-1,9 (2H, m), 2,0-2,3 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,7-3,1 (7H, m), 3,7-4,4 (4H, m), 4,7-5,1 (1H, m), 5,8-6,2 (1H, m), 6,4-6,6 (1H, m), 6,5-8,1 (10H, m).	691	-
74*	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 1,5-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,6-2,9 (1H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 3,9-4,4 (2H, m), 4,5-4,9 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 9,04 (2H, brs), 9,1-9,2 (1H, m), 10,28 (1H, s).	577	Hidrocloruro
75*	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 1,5-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,6-3,0 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,6-4,1 (2H, m), 4,2-4,9 (3H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 8,27 (3H, brs), 10,29 (1H, s).	577	Hidrocloruro
76*	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NHCH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 1,5-2,2 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,53 (3H, d, J = 4,1 Hz), 2,7-3,0 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,9-4,5 (4H, m), 4,6-5,0 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 9,01 (2H, brs), 10,28 (1H, s).	591	Hidrocloruro
77*		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,367 (3H, s), 2,374 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 2,7-3,0 (4H, m), 3,6-3,8 (4H, m), 4,3 (1H, br), 6,0-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,55 (1H, s), 9,8 (1H, br).	576	Hidrocloruro
78*		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,44 (3H, d, J=7,1 Hz), 2,0-2,4 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,9-4,0 (3H, m), 6,0-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,54 (1H, s), 9,86 (1H, br).	592	Hidrocloruro
79*		¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,2-1,6 (12H, m), 1,7-2,0 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,4-2,6 (6H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,8-4,4 (1H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 4,9-5,3 (2H, m), 5,8-6,2 (2H, m), 6,5-8,2 (10H, m).	677	-
80*		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 12-1,4 (9H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,0-2,3 (2H, m), 2,5-2,6 (6H, m), 2,7-3,2 (3H, m), 3,7-4,5 (3H, m), 4,7-5,1 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,5-8,0 (15H, m).	753	-
81*		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 1,3-1,5 (3H, m), 1,7-2,4 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,9 (1H, brs), 4,0-4,3 (2H, m), 4,5-4,9 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 8,27 (3H, brs), 8,9-9,1 (1H, m), 10,26 (1H, s).	577	Hidrocloruro
82*		(DMSO-d ₆) dppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,7-3,2 (3H, m), 4,0-4,3 (3H, m), 4,5-4,9 (1H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,6-7,7 (15H, m), 8,27 (3H, brs), 8,9-9,3 (1H, m), 10,26 (1H, s).	653	Hidrocloruro

Ejemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
83*		¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,2-1,4 (9H, m), 1,6-2,2 (4H, m), 2,5-2,6 (6H, m), 2,7-3,2 (5H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 4,7-5,1 (3H, m), 5,5-6,1 (1H, m) 6,4-8,1 (20H, m).	843	-
84*		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,5-2,2 (4H, m), 2,3-2,4 (6H, m), 2,6-3,2 (5H, m), 4,0-4,2 (1H, m), 4,5-4,8 (2H, m), 5,7-6,1 (1H, m), 6,6-7,8 (20H, m), 8,2 (3H, brs), 9,0-9,5 (1H, m), 10,2-10,5 (1H, m).	743	Hidrocloruro
85		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm 1,10-2,10 (17H, m), 2,37 (6H, s), 2,60-2,80 (4H, m), 3,15-3,50 (1H, m), 3,75,20 (1H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,55-6,70 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, s), 9,76 (1H, br).	719	-
86		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (3H, d, J = 5,4 Hz), 1,75-2,10 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,60-2,80 (4H, m), 3,15-3,50 (1H, m), 3,60-4,10 (1H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,90-6,00 (1H, m), 6,64 (1H, q, J = 5,4 Hz), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, s), 9,75 (1H, br).	665	-
87		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1,75-2,05 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,65-2,85 (4H, m), 3,15-3,45 (1H, m), 3,754,05 (1H, m), 4,93 (2H, s), 5,90-6,00 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,55 (1H, s), 9,75 (1H, br).	661	-
88*		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1,06 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,35-1,45 (3H, m), 1,60-2,10 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,45-2,60 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,10-3,50 (1H, m), 3,75-4,15 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,95-6,05 (1H, m), 6,55-6,70 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,15-7,45 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,76 (1H, br).	678	-
89*		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 1,40-2,65 (16H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 3,25-4,25 (2H, m), 4,70-5,15 (1H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 5,90-6,20 (1H, m), 6,50-8,05 (12H, m).	636	-
90*		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm : 0,95-2,60 (20H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 3,75-4,25 (2H, m), 4,70-5,15 (1H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 5,90-6,15 (1H, m), 6,45-8,00 (12H, m).	664	-
91*		¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,33-1,52 (9H, m), 1,5&-3,88 (26H, m), 4,70-5,12 (1H, m), 5,88-6,18 (1,2H, m), 6,57-6,65 (1H, m), 6,82-7,82 (8,8H, m).	-	-
92*		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,8-2,1 (4H, m), 2,36 (3H,s), 2,37 (3H,s), 2,8-4,3 (2H,m), 6,2-6,3 (1H,m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,58 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=5,8Hz), 8,82 (2H, d, J=5,8Hz), 9,82 (1H, br).	554	Hidrocloruro
93*		¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,77-200 (2H, m), 2,10-2,67 (6,6H, m), 2,78-3,00 (1H, m), 3,07-4,04 (3,4H, m), 4,75-5,24 (1H, m), 6,02-7,77 (12,6H, m), 7,97-8,24 (2,4H, m).	-	-

Ejemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
94*		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 100oC) dppm : 1,70-2,15 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,95-3,50 (1H, m), 3,60-4,25 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,89 (2H, s), 5,90-6,05 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (8H.m), 7,55 (1H.s), 9,80 (1H.br).	662	-

*Ejemplos de referencia

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo	R ¹⁰¹	RMN	MS	Sal
95*	-COCH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) dppm : 1,6-22 (7H, m), 237 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 2,7-3,0 (4H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 3,8 (2H, s), 5,3 (1H, br), 6,0-6,1 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, s), 9,8 (1H, br).	-	Hidrocloruro
96*	-COC ₃ H ₇	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,4-1,6 (2H, m), 1,8-22 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,7-3,0 (1H, m), 3,40 (8H, brs), 3,8-5,0 (5H, m), 5,9-62 (H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 10,28 (1H, s).	645	Hidrocloruro
97*	-COC ₆ H ₅	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 1,5-2,3 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,6-2,8 (1H, m), 3,62 (8H, brs), 3,8-4,9 (3H,m), 5,9-6,2(1H,m), 6,6-7,8(15H, m), 1028 (1H, s).	679	Hidrocloruro
98*	-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 0,85 (3H, t, J = 6,4 Hz), 123 (24H, brs), 1,48 (2H, brs), 1,7-22 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,40 (8H, brs), 3,6-5,0 (5H, m), 5,9-6,2 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 10,30 (1H, s).	813	Hidrocloruro
99*	-CO(CN ₂ CO ₂ H	¹ H-RMN (OMSO-d ₆) δ ppm : 1,6-1,9 (4H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,4-2,9 (10H, m), 3,2-3,8 (9H, m), 4,7-5,1 (1H, m), 5,9-6,2 (2H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,8-8,0 (10H, m).	675	Hidrocloruro
100*	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm :1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,6-2,2 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,5-2,9 (4H, m), 3,39 (8H, brs), 4,0-5,0 (4H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,9-6,2 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m), 10,28 (1H, s), 10,8(1H, brs).	703	Hidrocloruro
101*	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm:1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,6-2,3 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,7-3,0 (4H, m), 3,42 (8H, brs), 4,0-4,9 (4H, m), 4,05 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,9-6,2 (1H,m), 6,6-7,8 (10H, m), 1020 (1H, s),11,0 (1H, brs).	717	Hidrocloruro
102*	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 1,6-2,2 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,5-3,0 (4H, m), 3,36 (8H, brs), 3,56 (3H, s), 4,0-5,0 (4H, m), 5,9-6,2 (1H, m), 6,6-7,8 (10H, m),1027 (1H, s).	689	Hidrocloruro
103*		¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm : 1,67-1,93 (2H, m), 2,03-2,32 (2H, m), 2,38-2,94 (11H, m), 3,164,12 (7H, m), 4,75-5,14 (1H, m), 5,92-7,68 (14H, m).	669	-
104*	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	¹ H-RMN (CDCl ₃) dppm: 1,02-1,34 (3H, m),1,43-3,72 (23H, m), 3,75-4,28 (2H, m), 4,69-5,19 (1H, m), 5,85-6,16 (1,2H, m). 6,47-6,68 (1H, m). 7,86-8,04 (8,8H, m).	633	-

*Ejemplos de referencia

Ejemplo de ensayo 1

Los compuestos obtenidos en los Ejemplos de referencia 1, 50 y 52 se utilizaron a modo de compuestos de ensayo.

- 5 Cada compuesto de ensayo (Ejemplos de referencia 1, 50 y 52), equivalente a 10 mg de tolvaptán e hipromelosa (125 mg) se suspendió en 25 ml de agua para inyección en un mortero de porcelana, con el fin de obtener de esta manera una suspensión equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por ml de suspensión.
- 10 Se suspendieron en 50 ml de agua para inyección en un mortero de porcelana tolvaptán en polvo seco por pulverización equivalente a 60 mg de tolvaptán, que se había preparado de modo similar al indicado en el Ejemplo 3 de la publicación de patente japonesa no examinada nº 1999-21241. Esta suspensión se diluyó tres veces con agua para inyección, preparando una suspensión de polvos secos por pulverización equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por ml de suspensión.
- 15 Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de examinar las propiedades de absorción oral de cada suspensión. A modo de animales de ensayo se utilizaron ratas macho (peso corporal: aproximadamente 180 g) que habían sido privadas de alimento durante aproximadamente 18 horas. Se administró cada una de las suspensiones mencionada anteriormente mediante administración oral forzada utilizando una sonda para administración oral a una dosis de 2,5 ml/kg de peso corporal, produciendo 1 mg de tolvaptán por kg de peso corporal. Las muestras de sangre se recogieron de la vena yugular bajo anestesia ligera con éter dietílico en los puntos temporales de 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas y 8 horas después de la dosificación. Se determinaron las concentraciones en suero de tolvaptán (ng/ml) mediante la utilización de UPLC-MS/MS (Waters).
- 20 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos medios a partir de los resultados. Se muestran los resultados en la tabla, a continuación.
- 25

Tabla 3

Compuesto de ensayo	AUC _∞ (ng · h/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	MRT _∞ (h)
Tolvaptan	80,9±28,5	26,4±12,9	1,50±0,58	2,95±0,35
Ejemplo 1	96,1±18,1	16,2±4,8	2,00±0,00	4,45±0,64
Ejemplo 50	117,0±26,1	21,6±3,0	2,00±0,00	4,78±0,40
Ejemplo 52	78,8±41,7	11,6±11,1	2,67±1,15	9,10±7,98
Media ± S.D. (n=3 o 4)				

- 30 Media±S.D. (n=3 o 4)

La Tabla 3 pone de manifiesto que, en la administración *in vivo*, los compuestos de ensayo indican una C_{max} más baja que el tolvaptán, y los tiempos de concentración máxima de fármaco (T_{max}) de los compuestos de ensayo se retrasan en comparación con los del tolvaptán. En consecuencia, los compuestos de ensayo presentan unos efectos prolongados.

35

Ejemplo de ensayo 2

- 40 Se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 74 como compuesto de ensayo.
- Se disolvió una cantidad de compuesto de ensayo (Ejemplo 1) equivalente a 10 mg de tolvaptan e hidroxipropilcelulosa (5 mg) en 25 ml de agua para inyección en un mortero de porcelana, con el fin de obtener de esta manera una solución equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por ml.
- 45 Se suspendió una cantidad de tolvaptán en polvo seco por pulverización equivalente a 10 mg de tolvaptán, en 25 ml de agua para inyección en un mortero de porcelana, con el fin de obtener una suspensión de polvos secos por pulverización equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por ml de suspensión.
- 50 Se llevaron a cabo los ensayos siguientes para examinar las propiedades de absorción oral de cada suspensión y solución. Se utilizaron ratas macho (peso corporal: aproximadamente 160 g) que habían sido sometidas a ayuno durante aproximadamente 18 horas como animales de ensayo. Se administraron cada una de las suspensiones o soluciones mencionada anteriormente mediante administración oral forzada utilizando una sonda para administración oral, a una dosis de 2,5 ml/kg de peso corporal, produciendo 1 mg de tolvaptán por kg de peso corporal. Se recogieron las muestras de sangre de la vena yugular bajo anestesia ligera con éter dietílico en los
- 55 tiempos siguientes: 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas después de la administración. Se determinaron las concentraciones en suero de tolvaptán (ng/ml) mediante la utilización de UPLC-MS/MS (Waters).

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos medios a partir de los resultados. Se muestran los resultados en la

tabla a continuación.

Tabla 4

Compuesto de ensayo	AUC [∞] (ng · h/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	MRT [∞] (h)
Tolvaptan	92,4±27,0	26,9±11,6	1,00±0,00	2,96±0,47
Ejemplo 74*	79,0±15,6	14,8±6,4	4,00±1,41	5,22±0,51

5

Media±S.D. (n=4)

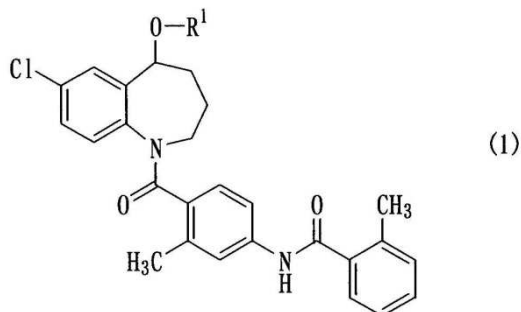
*referencia

10

La Tabla 4 pone de manifiesto que, administrado *in vivo*, el tiempo de concentración máxima de fármaco (T_{max}) del compuesto de ensayo presentaba un retardo en comparación con el de tolvaptán, y que el tiempo de residencia medio (MRT) del compuesto de ensayo era mayor que el de tolvaptán. En consecuencia, el compuesto de ensayo presenta un efecto prolongado.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de benzacepina representado por la fórmula general (1):



5

en la que R¹ es un grupo de (1-1):

- (1-1) un grupo -CO-(CH₂)_n-COR² en el que n es un número entero de 1 a 4, R² es (2-1) un grupo hidroxilo; (2-2) un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, un grupo alcenoilo C₂₋₆, un grupo alcenoilo C₂₋₆, un grupo alcocarbonilo inferior en el que la porción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilocarbonilo, o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il; o (2-3) un grupo amino sustituido opcionalmente con un grupo hidroxialquilo C₁₋₆; o su sal.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (1), R¹ es un grupo -CO-(CH₂)_n-COOH en el que n es un número entero de 1 a 4, o una sal del mismo.

3. Preparación farmacéutica que comprende el compuesto de benzacepina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente y/o portador farmacológicamente aceptable.

4. Preparación farmacéutica según la reivindicación 3 que se utiliza como vasodilatador, fármaco hipotensor, agente acuarético o inhibidor de la agregación plaquetaria.

20