



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 638**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 471/10** (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) **C07D 453/04** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 451/04** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05731650 .7**

96 Fecha de presentación : **09.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1737842**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

54

Título: **Antagonistas seleccionados del CGRP, procedimiento para su obtención así como uso de los mismos como medicamentos.**

30

Prioridad: **15.04.2004 DE 10 2004 018 795**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.12.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.12.2010

73

Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

72

Inventor/es: **Stenkamp, Dirk;**
Rudolf, Klaus;
Lustenberger, Philipp;
Arndt, Kirsten;
Schaenzle, Gerhard;
Doods, Henri y
Mueller, Stephan Georg

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

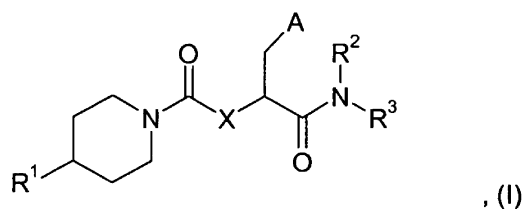
ES 2 348 638 T3

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).

Antagonistas seleccionados del CGRP, procedimiento para su obtención así como uso de los mismos como medicamentos

5 Descripción

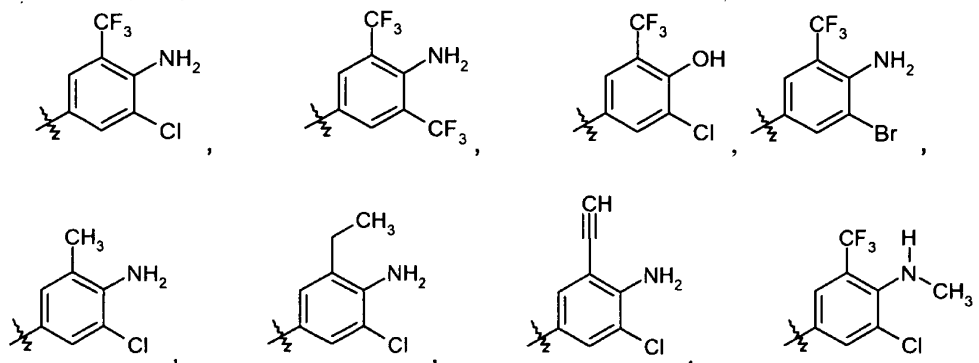
Son objeto de la presente invención los antagonistas individuales del CGRP de la fórmula general

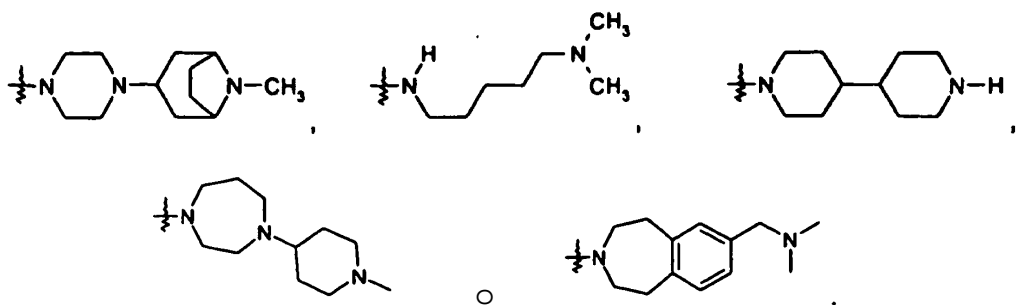


10 sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales así como los hidratos de sus sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, los medicamentos que contienen estos compuestos, su utilización y procedimientos para su obtención.

15 En el estado de la técnica ya se describen antagonistas del CGRP en los documentos WO 2004/037810, WO 98/11128, WO 01/32649, WO 2004/063171 y WO 2004/037811, pero estructuralmente son diferentes de los descritos en la presente solicitud.

20 En la anterior fórmula general (I) significan:
A es un resto de las fórmulas





Son compuestos especialmente preferidos de la anterior fórmula general (I) por ejemplo los siguientes:

- 5 (1) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperidin-1-il]-etilo,
- (2) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(1-azabicyclo-[2,2,2]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,
- 10 (3) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (4) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-1-(5-dimetilaminopentilcarbamoil)-etilo,
- 20 (5) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etilo,
- (6) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(3,3,4,5,5-pentametil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etilo,
- 25 (7) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-

- fluormetil-bencil)-2-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (8) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-
- 5 fluormetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]-diazepan-1-il]-2-oxo-etilo,
- (9) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-
- 10 fluormetil-bencil)-2-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-oxo-etilo,
- (10) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-
- fluormetil-bencil)-2-[4-(ciclopropil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- 15 (11) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-
- fluormetil-bencil)-2-[4-(hexahidro-pirrolo-[1,2-a]pirazin-2-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (12) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-
- 20 piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-fluormetil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (13) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-
- 25 fluormetil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (14) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-
- fluormetil-bencil)-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
- 30 piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (15) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-tri-
- fluormetil-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo,

(16) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(4-azepan-1-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo,

5 (17) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo,

(18) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(4-imidazol-1-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo,

10 (19) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-cloro-3-trifluormetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,

(20) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-cloro-3-trifluormetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,

20 atribuyéndose una importancia destacada a sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales así como a los hidratos de sus sales.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) de la invención contienen uno o más centros de quiralidad. Si por ejemplo existen dos centros de quiralidad, entonces los compuestos pueden aparecer en forma de dos pares de antípodas diastereoisoméricos. La invención abarca a los isómeros individuales así como a sus mezclas.

30 La separación de los diastereoisómeros en cuestión se realiza en base a sus diferentes propiedades físico-químicas, p.ej. por cristalización fraccionada en disolventes apropiados, por cromatografía de líquidos de alta eficacia o por cromatografía de columna empleando fases estacionarias quirales o con preferencia aquirales.

35

La separación de los racematos que se ajustan a la fórmula general (I) se realiza por ejemplo por HPLC través de fases estacionarias quirales apropiadas (p.ej. Chiral AGP, Chiralpak AD). Los racematos que contienen un grupo funcional básico pueden separarse también mediante la formación de sales diastereoméricas ópticamente activas, formadas por reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)-tartárico, ácido (+)- o (-)-diacetiltartárico, (+)- o (-)-tartrato monometilo o ácido (+)-alcanforsulfónico.

Según un procedimiento habitual de separación de isómeros se hace reaccionar el racemato de un compuesto de la fórmula general (I) con uno de los ácidos ópticamente activos recién citados, en un disolvente, y se separan las sales diastereómeras cristalinas, ópticamente activas, aprovechando sus diferencias de solubilidad. Esta reacción puede realizarse en cualquier tipo de disolventes, en el supuesto de que tengan una diferencia suficiente en lo referente a la solubilidad de las sales. Se emplean con preferencia el metanol, el etanol o sus mezclas, por ejemplo una mezcla 50:50 en volumen. A continuación se disuelve cada una de las sales ópticamente activas en agua, se neutraliza cuidadosamente con una base, por ejemplo el carbonato sódico o el carbonato potásico, o con un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico diluido o el ácido metanosulfónico acuoso, con lo cual se obtiene el correspondiente compuesto libre en la forma (+) o (-).

En cada caso se obtendrá solamente el enantiómero (R) o el (S) o bien una mezcla de dos compuestos diastereoméricos ópticamente activos que se ajustan a la fórmula general (I) en el supuesto de que se realicen las síntesis recién descritas en cada caso con un componente de reacción apropiado que tenga la configuración (R) o (S).

Los compuestos de la fórmula general (I) obtenidos pueden, en el supuesto de que tengan grupos funcionales básicos apropiados, convertirse en sus sales fisiológicamente compa-

tibles por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son importantes en especial para las aplicaciones farmacéuticas. Como ácidos se toman en consideración por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido láctico, el ácido mandélico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido tartárico o el ácido maleico.

La presente invención se refiere a racematos, en especial los compuestos de la fórmula general (I) que solamente poseen un elemento de quiralidad. Pero la solicitud abarca también los distintos pares de antípodas diastereoméricos o sus mezclas, que están presentes cuando existe más de un elemento de quiralidad en los compuestos de la fórmula general (I), así como los distintos enantiómeros ópticamente activos, de los cuales están formados los racematos mencionados.

El objeto de esta invención abarca también a los compuestos de la invención, incluidas sus sales, en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por deuterio.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente compatibles poseen valiosas propiedades farmacológicas, que se deben a sus propiedades antagonistas selectivas del CGRP. Otro objeto de la invención son los medicamentos que contienen estos compuestos, su utilización y su fabricación.

Los nuevos compuestos recién mencionados y sus sales fisiológicamente compatibles poseen propiedades antagonistas del CGRP y buenas afinidades según los estudios de fijación sobre el receptor CGRP realizados. En los sistemas de ensayo farmacológico recién descritos, los compuestos poseen propiedades antagonistas del CGRP.

Para determinar la afinidad de los compuestos recién mencionados con los receptores CGRP humanos y sus propiedades antagonistas se realizan los ensayos siguientes:

A. Estudios de fijación con las células SK-N-MC (que
5 expresan al receptor CGRP humano)

Se cultivan las células SK-N-MC en el medio llamado "Dulbecco's modified Eagle Medium". Se elimina el medio de cultivo confluyentes. Se lavan las células dos veces con el tampón PBS (Gibco 041-04190 M) por adición del tampón PBS, se
10 tratan con un 0,02% de EDTA, se disgregan y se aíslan por centrifugación. Se suspenden de nuevo en 20 ml de una solución de sales en equilibrio ["Balanced Salts Solution", BSS (en mM): NaCl 120, KCl 5,4, NaHCO₃ 16,2, MgSO₄ 0,8, NaHPO₄ 1,0, CaCl₂ 1,8, D-glucosa 5,5, HEPES 30, de pH 7,40], se cen-
15 trifugan las células dos veces a 100 x g y se suspenden de nuevo en BSS. Una vez determinado el número de células, se homogeneizan las células en un aparato Ultra-Turrax y se centrifugan a 3000 x g durante 10 minutos. Se desecha el líquido sobrenadante y se enriquece el culote en tampón Tris (10 mM
20 Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, de pH 7,40) con un 1% de albúmina de suero bovino y un 0,1% de bacitracina, se centrifuga de nuevo y se vuelve a suspender (1 ml/1000000 células). Se congela el material homogeneizado a -80°C. Las preparaciones de membrana conseguidas en estas condiciones
25 son estables durante más de 6 semanas.

Se descongela el material homogeneizado, se diluye con una mezcla 1:10 de tampón de ensayo (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, de pH 7,40) y se homogeneiza durante 30 segundos en un aparato Ultra-Turrax. Se incuban a tempera-
30 tura ambiente durante 180 minutos 230 ml del material homogeneizado con 50 pM del péptido afín del gen de yodotirosil-calcitonina-I¹²⁵ (Amersham) y concentraciones crecientes de las sustancias de ensayo en un volumen total de 250 ml. La incubación se termina con la filtración rápida a través de un
35 filtro de fibra de vidrio GF/B que contiene polietilénimina

(0,1 %). Se determina la radiactividad fijada a la proteína mediante un contador gamma. Se define como fijación no específica la radiactividad fijada durante la incubación en presencia de CGRP-alfa humano 1 μ M.

5 El análisis de las curvas de concentración-fijación se realiza con un ajuste no lineal basado en un programa informático.

Los compuestos mencionados en la introducción poseen valores $IC_{50} \leq 10000$ nM en el ensayo descrito.

10 B. Antagonismo del CGRP en células SK-N-MC

Se lavan dos veces las células SK-N-MC (1 millón de células) con 250 ml de tampón de incubación (Hanks' HEPES, 1 mM 3-isobutil-1-metilxantina, 1% de BSA, pH 7,4) y se preincuban a 37°C durante 15 minutos. Después de añadir el CGRP (10 ml) como antagonista en concentraciones creciente (de 10^{-11} a 10^{-6} M) o adicionalmente la sustancia en 3 - 4 concentraciones distintas, se incuba de nuevo durante 15 minutos.

Seguidamente se extrae el cAMP intracelular por adición de 20 μ l de HCl 1M y centrifugación (2000 x g, 4°C durante 15 minutos). Se congelan los líquidos sobrenadantes en nitrógeno líquido y se almacenan a 20°C.

Los contenidos en cAMP de las muestras se determinan por un ensayo radioinmune (empresa Amersham) y se determinan mediante una gráfica los valores pA_2 de las sustancias de efecto antagonista.

En el modelo de ensayo "in vitro" descrito, los compuestos de la invención presentan propiedades antagonistas del CGRP en un intervalo de dosis comprendido entre 10^{-12} y 10^{-5} M.

30 Por sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles son, pues, idóneos para el tratamiento agudo y profiláctico del dolor de cabeza, en especial del dolor cabeza de tipo migraña y de tipo irregular (cluster). Los compuestos de

la invención influyen también positivamente en las enfermedades siguientes:

diabetes mellitus no dependiente de la insulina ("NIDOM"), síndrome de dolor regional complejo (CRPS1), enfermedades cardiovasculares, tolerancia a la morfina, enfermedades de diarrea debidas a la clostritiotoxina, enfermedades de la piel, en especial los daños causados en la piel por el calor y la radiación, incluidas quemaduras solares, enfermedades inflamatorias (p.ej. enfermedades articulares inflamatorias (artritis), inflamaciones neurógenas de la mucosa bucal, enfermedades pulmonares inflamatorias, rinitis alérgica, asma, enfermedades resultantes de una dilatación vascular repentina y por tanto de una irrigación insuficiente de los tejidos, p.ej. el choque y la sepsis. En general, los compuestos de la invención producen además un efecto de alivio en los estados de dolor.

Con los antagonistas del CGRP de la presente invención se influye favorablemente en sentido preventivo y también terapéutico agudo en la sintomatología de los sofocos menopáusicos, causados por la dilatación de los vasos sanguíneos y una mayor irrigación sanguínea, de mujeres con deficiencia de estrógenos así como de pacientes de carcinoma de próstata tratados con hormonas, esta estrategia terapéutica se distingue de la sustitución de hormonas por un menor nivel de efectos secundarios.

La dosis necesaria para conseguir el efecto correspondiente se sitúa de modo conveniente en el caso de administración intravenosa o subcutánea entre 0,01 y 3 mg/kg de peso corporal, con preferencia entre 0,01 y 1 mg/kg de peso corporal, en caso de administración oral entre 0,01 y 20 mg/kg de peso corporal, con preferencia entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal, y en caso de administración nasal o inhalativa entre 0,01 y 10 mg/kg de peso corporal, con preferencia entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal, en cada caso de 1 a 3 veces al día.

En el supuesto de que el tratamiento con los antagonistas del CGRP y/o los inhibidores de liberación del CGRP se realice como complemento de una sustitución hormonal habitual, se recomienda reducir las dosis recién mencionadas, con lo cual la dosificación podrá situarse entre 1/5 de los límites inferiores recién mencionados y 1/1 de los límites superiores recién mencionados.

Los compuestos obtenidos según la invención pueden administrarse, ya sea a título individual, ya sea eventualmente en combinación con otras sustancias activas, para el tratamiento de la migraña por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, transdérmica u oral, en el caso de la inhalación son especialmente indicadas las formulaciones de aerosol. Las combinaciones pueden administrarse de modo simultáneo o bien sucesivo.

Como componente de combinación cabe pensar en los siguientes grupos de ingredientes activos, p.ej. los antagonistas de receptor de angiotensina II, los agonistas α y los antagonistas α , los agonistas de 5-HT_{1B/1D}, los antagonistas de AMPA, los analgésicos ligeros, los antidepresivos, los antieméticos, los anticonvulsivos, los antimuscarínicos, los bloqueadores β , los antagonistas de calcio, los corticosteroides, los alcaloides de la ergotina, los antagonistas de receptores de la histamina H1, los antagonistas de neuroquinina, los neurolépticos, los antiflogísticos no esteroideos, los inhibidores de la NO-sintasa, los procinéticos, los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina u otros fármacos antimigraña, que junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes, p.ej. almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etano, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas, como la grasa hidrogenada o sus mezclas apropiadas, que pueden incorporarse

a las formulaciones galénicas habituales, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles dosificadores o supositorios.

Para las combinaciones recién mencionadas se toman, 5
pues, en consideración como sustancias activas adicionales por ejemplo los antiflogísticos no esteroides como el aceclofenac, acemetacina, ácido acetilsalicílico, azatioprina, diclofenac, diflunisal, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, leflunomida, lornoxicam, 10
ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, tenoxicam, zomepirac o sus sales fisiológicamente compatibles así como el meloxicam y otros inhibidores selectivos del COX2, por ejemplo el rofecoxib y celecoxib.

Pueden emplearse también p.ej. el candesartan, eprosartan, 15
irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, duloxetine, ergotamina, dihidroergotamina, metoclopramida, domperidon, difenhidramina, ciclizina, prometazina, clorpromazina, vigabatrina, timolol, isometepteno, pizotifeno, botox, gabapentina, topiramato, riboflavina, montelukast, 20
lisinopriilo, proclorperazina, dexametasona, flunarizina, dextropropoxifeno, meperidina, metoprolol, propranolol, nadolol, atenolol, clonidina, indoramina, carbamazepina, fenitoina, valproato, amitriptilina, lidocaina o diltiazem y otros agonistas del 5-HT_{1B/1D}, p.ej. el almotriptano, avitriptano, 25
donitriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano y zolmitriptano así como sus sales fisiológicamente compatibles.

La dosis de estas sustancias activas se sitúa para ello de modo conveniente entre 1/5 de la dosis más baja recomendada 30
habitualmente y 1/1 de la dosis recomendada normalmente, es decir, por ejemplo entre 20 y 100 mg de sumatriptano.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la invención como auxiliares valiosos para generar o purificar (cromatografía de afinidad) los anticuerpos así como, 35
después de un marcado radiactivo apropiado, por ejemplo por

tritización de los compuestos previos apropiados de síntesis, por ejemplo por hidrogenación catalítica con Tritio o por reemplazo de los átomos de halógeno por tritio, en análisis RIA y ELISA y como auxiliares de diagnóstico y análisis en la
5 investigación de los neurotransmisores.

Parte experimental

De los compuestos obtenidos se dispone en general de los espectros IR, RMN- H^1 y/o de masas. Si no se indica otra cosa, los valores R_f se determinan por CCF sin saturación de
10 cámara, empleando placas ya preparadas de gel de sílice 60 del tipo F254 (de E. Merck, Darmstadt, n° de artículo: 1.05714). Los valores de R_f recogidos bajo la denominación Alox se han obtenido por CCF sin saturación de cámara, empleando placas ya preparadas de óxido de aluminio 60 del tipo
15 F254 (de E. Merck, Darmstadt, n° de artículo: 1.05713). Las proporciones indicadas en los eluyentes se refieren a unidades volumétricas de los disolventes correspondientes. Las unidades volumétricas indicadas para el NH_3 se refieren a una solución concentrada de NH_3 en agua.

20 A menos que se indique otra cosa, las soluciones de ácidos, bases y sales empleadas para la separación de las soluciones reaccionantes son sistemas acuosos de las concentraciones que se indican.

Para la purificación cromatográfica se emplea el gel de
25 sílice de la empresa Millipore (MATREX™, 35-70 μm). Para las purificaciones cromatográficas se emplea el Alox (de E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63-200 μm , n° de artículo: 1.01097.9050).

Los datos de la HPLC que se indica se han determinado
30 aplicando los parámetros descritos a continuación:

columna analítica: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3,5 μm ; 4,6 x 75 mm; temperatura de columna: 30°C; caudal: 0,8, ml/min; volumen inyectado: 5 μl ; detección a 254 nm.

35 Método A

tiempo (min)	agua, % en vol. (+ 0,1 % de ácido fórmico)	acetonitrilo, % en vol. (+ 0,1 % de ácido fórmico)
0	90	10
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Para las purificaciones por HPLC preparativa se emplean por lo general los mismos gradientes que se han utilizado para conseguir los datos de la HPLC analítica.

La recogida de los productos se realiza con control de masas, se purifican las fracciones que contienen producto y se liofilizan.

En caso de faltar datos más concretos de la configuración, quedará pendiente de elucidar si se trata de los enantiómeros puros o si se ha producido una racemización parcial o incluso total.

En las descripciones de los ensayos se emplean las abreviaturas siguientes:

- abs. absoluto
- Boc tert-butoxicarbonilo
- 15 CDI N,N'-carbonildiimidazol
- CDT 1,1'-carbonildi-(1,2,4-triazol)
- Cyc ciclohexano
- DCM diclorometano
- DMAP 4-dimetilaminopiridina
- 20 DMF N,N-dimetilformamida
- EtOAc acetato de etilo
- EtOH etanol
- semiconc. semiconcentrado
- HCl ácido clorhídrico
- 25 HOAc ácido acético
- HOBt 1-hidroxibenzotriazol hidratado
- i. vac. con vacío (en vacío)
- KOH hidróxido potásico

conc. concentrado

MeOH metanol

NaCl cloruro sódico

NaOH hidróxido sódico

5 NMP N-metilpirrolidona

org. orgánico

PE éter de petróleo

RT = t.amb. = temperatura ambiente

TBME éter de metilo y tert-butilo

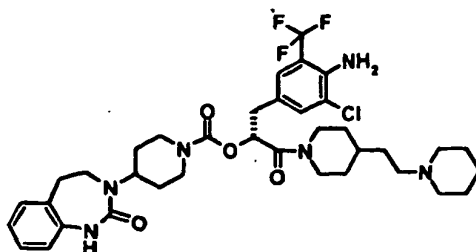
10 TBTU tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

TFA ácido trifluoracético

THF tetrahidrofurano

Ejemplo 1

15 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperidin-1-il]-etilo



20 (1a) ácido (E)-2-acetilamino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-acrílico

En un baño de aceite a 128°C se agita durante 2 horas una mezcla de 50,0 g (224 mmoles) del 4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-benzaldehído, 39,3 g (335 mmoles) de N-acetil-
 25 glicina, 27,5 g (335 mmoles) de acetato sódico y 200 ml de anhídrido acético. Después de enfriar la temperatura del baño de aceite a 90°C se añaden por goteo 100 ml de agua y se vierte la suspensión formada sobre una mezcla de 1000 ml de agua y 500 ml de tolueno. Se filtra con succión el precipita-

do formado, se lava con 300 ml de tolueno y 500 ml de agua y se seca en una estufa de circulación de aire a 60°C durante una noche.

Rendimiento: 51,0 g (71% del rendimiento teórico)

5 EM-ESI: $(M+H)^+ = 323 / 325$ (CI)

(1b) ácido (E)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-acrílico

Se tratan 51,0 g (158 mmoles) del ácido (E)-2-acetil-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-acrílico, 10 disueltos en 408 ml de NMP, con 612 ml de una solución acuosa 4 molar de ácido clorhídrico y con una temperatura de baño de 130°C se agitan durante 3 horas. Se enfría la mezcla reaccio- nante y se vierte con agitación sobre 2000 ml de agua. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con 400 ml 15 de agua, se seca a 60°C durante una noche y se recristaliza en 1000 ml de tolueno hirviente.

Rendimiento: 24,2 g (54% del rendimiento teórico)

EM: $(M)^+ = 281 / 283$ (CI)

20 (1c) ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una mezcla enfriada a -20°C de 24,5 g (86,9 mmoles) del ácido (E)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-acrílico, 12,1 ml (86,9 mmoles) de trietilamina y 98 ml de THF se le añaden en atmósfera de gas inerte nitrógeno 25 33,5 g (104,3 mmoles) del cloruro de (-)-diP disueltos en 195 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 1,5 horas, se deja calentar a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se trata el residuo con 200 ml de hidróxido sódico acuoso 1 molar y 150 ml de TBME y se agita 30 bien. Se separa la fase acuosa, se acidifica agitando con una solución 2 molar de ácido clorhídrico y se extrae dos veces con 250 ml de TBME cada vez. Se reúnen las fases orgánicas, se filtran a través de carbón activo y se concentran a presión reducida. Se calienta el residuo a ebullición con 500 ml 35 de agua y se filtra la solución caliente a través de Celite

para obtener una solución transparente. Se filtra con succión el precipitado formado a temperatura ambiente y se seca a 60°C en una estufa de circulación de aire.

Rendimiento: 14,3 g (58% del rendimiento teórico)

5 EM: $(M+H)^+ = 284 / 286$ (CI)

(1d) (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-propionato de etilo

Se trata una mezcla de 14,3 g (50,0 mmoles) del ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-hidroxi-
10 propiónico y 100 ml de etanol con 100 ml de una solución etanólica de ácido clorhídrico aprox. 12 molar y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida.

Rendimiento: 15,7 g (100% del rendimiento teórico)

15 EM: $(M+H)^+ = 312 / 314$ (CI)

(1e) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-1-etoxicarbonil-etilo

En atmósfera de gas inerte nitrógeno, a una mezcla de
20 3,1 g (25,6 mmoles) de DMAP y 70 ml de piridina se le añaden 5,2 g (25,6 mmoles) cloroformiato de 4-nitrofenilo y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después se les añaden lentamente por goteo a temperatura ambiente 8,0 g (25,7 mmoles) del (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-2-
25 hidroxi-propionato de etilo, disueltos en 30 ml de piridina, se sigue agitando la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas, se le añaden 6,3 g (25,6 mmoles) de la 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-
30 ona en forma de sólido y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se reparte entre 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. Se lava la fase orgánica dos veces con 200 ml de una solución de ácido cítrico al 10 % cada vez y cinco veces con 150 ml de
35 una solución acuosa de carbonato potásico al 15 % cada vez,

se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna.

Rendimiento: 5,0 g (33% del rendimiento teórico)

EM: $(M+H)^+ = 583 / 585$ (CI)

5 (1f) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]-diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-1-carboxietilo

A una mezcla de 13,0 g (22,3 mmoles) del 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-[1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-
10 carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-1-etoxicarbonil-etilo y 120 ml de THF se le añade por goteo una solución de 804 mg (33,5 mmoles) de hidróxido de litio disueltos en 80 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se elimina el THF a presión reduci-
15 da, se añaden 150 ml de agua y se acidifica por adición de una solución acuosa 4 molar de ácido clorhídrico. Después se extrae la fase acuosa con 300 ml de acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se concentra a presión reducida. Se recristaliza el residuo en 50 ml de isopropanol.

20 Rendimiento: 5,3 g (43% del rendimiento teórico)

(1g) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperidin-1-il]-etilo

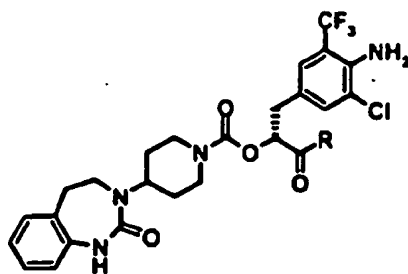
25 Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de 100 mg (0,18 mmoles) del 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]-[1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-1-carboxietilo, 35,3 mg (0,18 mmoles) de la 4-(2-piperidin-1-il-etil)-
30 piperidina, 64,2 mg (0,20 mmoles) del TBTU, 0,028 ml (0,20 mmoles) de la trietilamina y 2,0 ml de DMF. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía de columna.

Rendimiento: 84 mg (64% del rendimiento teórico)

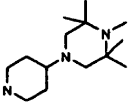
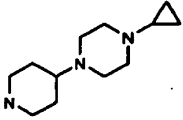
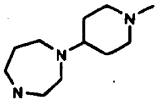
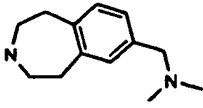
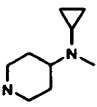
EM: $(M+H)^+ = 733 / 735$ (CI)

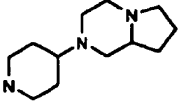
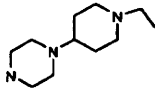
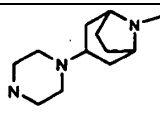
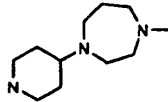
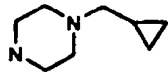
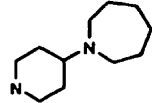
35 tiempo de retención en HPLC: 6,5 min (método A)

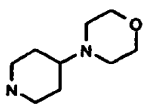
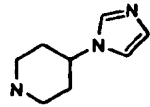
De modo similar se obtienen los compuestos siguientes, en cada caso a partir de 100 mg del 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etilo 5 y la cantidad correspondiente de amina:



ej.	R	rendimiento (%)	espectro de masas	tiempo retención HPLC (método)
1.1		15	732/734 [M+H] ⁺	6,0 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo				
1.2		74	732/734 [M+H] ⁺	5,5 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(5-metil-2,5-diazabicyclo-[2,2,1]hept-2-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo				
1.3		92	667/669 [M+H] ⁺	5,9 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-(5-dimetilamino-pentilcarbamoi)-etilo				
1.4		65	748/750 [M+H] ⁺	5,5 min (A)

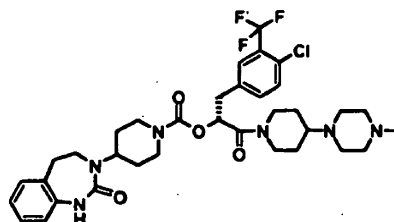
ej.	R	rendimiento (%)	espectro de masas	tiempo retención HPLC (método)
				4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-[4-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etilo
1.5		61	776/778 [M+H] ⁺	6,3 min (A)
				4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-[4-(3,3,4,5,5-pentametil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etilo
1.6		54	746/748 [M+H] ⁺	5,3 min (A)
				4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo
1.7		82	734/736 [M+H] ⁺	5,3 min (A)
				4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]-diazepan-1-il]-2-oxo-etilo
1.8		61	741/743 [M+H] ⁺	6,7 min (A)
				4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-oxo-etilo
1.9		45	691/693 [M+H] ⁺	6,3 min (A)
				4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(ciclopropil-metil-amino)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo

ej.	R	rendimiento (%)	espectro de masas	tiempo retención HPLC (método)
1.10		62	746/748 [M+H] ⁺	5,9 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(hexahidro-pirrololo[1,2-a]pirazin-2-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo				
1.11		37	734/736 [M+H] ⁺	5,3 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo				
1.12		22	746/748 [M+H] ⁺	5,4 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo				
1.13		16	734/736 [M+H] ⁺	5,4 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo				
1.14		88	677/679 [M+H] ⁺	5,4 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo				
1.15		53	719/721 [M+H] ⁺	6,5 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-azepan-1-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo				

ej.	R	rendimiento (%)	espectro de masas	tiempo retención HPLC (método)
1.16		68	707/709 [M+H] ⁺	6,0 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo				
1.17		33	688/690 [M+H] ⁺	6,2 min (A)
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-imidazol-1-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo				

Ejemplo 3

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo



(3a) ácido (E)-2-acetilamino-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acrilico

Se obtiene de modo similar al ejemplo 1a.

10 Rendimiento: 75% del rendimiento teórico

EM-ESI: (M+H)⁺ = 308 / 310 (CI)

(3b) ácido (E)-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-acrilico

Se obtiene de modo similar al ejemplo 1b.

15 Rendimiento: 55% del rendimiento teórico

EM: (M-H)⁻ = 265 / 267 (CI)

(3c) ácido (R)-3-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Se obtiene de modo similar al ejemplo 1c.

Rendimiento: 64% del rendimiento teórico

5 EM-ESI: $(M-H)^- = 267 / 269$ (CI)

(3d) (R)-3-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-propionato de metilo

Se obtiene de modo similar al ejemplo 1d.

Rendimiento: 78% del rendimiento teórico

10 EM-ESI: $(M)^+ = 282 / 284$ (CI)

(3e) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-metoxicarbonil-etilo

Se obtiene de modo similar al ejemplo 1 e.

15 Rendimiento: 22% del rendimiento teórico

EM-ESI: $(M+H)^+ = 554 / 556$ (CI)

(3f) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-carboxietilo

20 Se obtiene de modo similar al ejemplo 1f.

Rendimiento: 77% del rendimiento teórico

EM-ESI: $(M+H)^+ = 540 / 542$ (CI)

25 (3g) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo

Se obtiene de modo similar al ejemplo 1g.

Rendimiento: 40% del rendimiento teórico

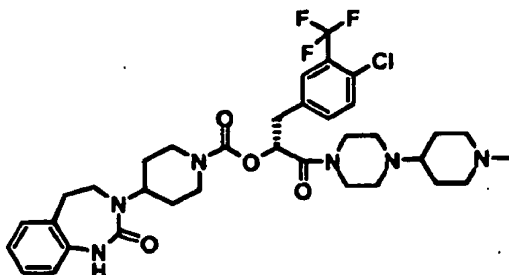
EM-ESI: $(M+H)^+ = 705 / 707$ (CI)

30 R_f : 0,4 (cloruro de metileno/ciclohexano/metanol/amoníaco = 70/15/15/2)

Ejemplo 3.1

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-cloro-3-trifluor-

metil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-
2-oxo-etilo



Se obtiene de modo similar al ejemplo 3g.

5 Rendimiento: 26% del rendimiento teórico

EM-ESI: $(M+H)^+ = 705/707$ (CI)

R_f : 0,4 (cloruro de metileno/ciclohexano/metanol/amoníaco =
70/15/15/2)

En los ejemplos siguientes se describe la fabricación
10 de formas farmacéuticas de aplicación, que como ingrediente
activo contienen un compuesto cualquiera de la fórmula gene-
ral (I):

Ejemplo I

15 Cápsulas para la inhalación de polvo con 1 mg de ingre-
diente activo

Composición:

1 cápsula para la inhalación de polvo contiene:

ingrediente activo	1,0 mg
lactosa	20,0 mg
20 cápsulas de gelatina dura	50,0 mg

	71,0 mg

Procedimiento de fabricación:

25 Se muele el ingrediente activo hasta el tamaño de grano
requerido para los medicamentos inhalativos. Se mezcla de
forma homogénea el ingrediente activo molido con la lactosa.
Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo II

Solución inhalable para el aparato Respimat[®] con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 embolada contiene:

5	ingrediente activo	1,0 mg
	cloruro de benzalconio	0,002 mg
	edetato disódico	0,0075 mg
	agua purificada	hasta 15,0 µl

Procedimiento de fabricación:

10 Se disuelven el ingrediente activo y el cloruro de benzalconio en agua y se envasan en cartuchos del aparato Respimat[®].

Ejemplo III

15 Solución inhalable para nebulizador con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 frasquito contiene:

	ingrediente activo	0,1 g
	cloruro sódico	0,18 g
20	cloruro de benzalconio	0,002 g
	agua purificada	hasta 20,0 ml

Procedimiento de fabricación:

Se disuelven en agua el ingrediente activo, el cloruro sódico y el cloruro de benzalconio.

25 Ejemplo IV

Aerosol dosificable con gas propelente con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 embolada contiene:

30	ingrediente activo	1,0 mg
	lecitina	0,1 %
	gas propelente	hasta 50,0 µl

Procedimiento de fabricación:

Se suspende modo homogéneo el ingrediente activo micronizado en la mezcla de lecitina y gas propelente. Se envasa la suspensión en un recipiente a presión, provisto de válvula dosificadora.

5 Ejemplo V

Espray nasal con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

	ingrediente activo	1,0 mg
	cloruro sódico	0,9 mg
10	cloruro de benzalconio	0,025 mg
	edetato disódico	0,05 mg
	agua purificada	hasta 0,1 ml

Procedimiento de fabricación:

Se disuelven en agua el ingrediente activo y los auxiliares y se envasan en un recipiente apropiado.

15

Ejemplo VI

Solución inyectable con 5 mg de sustancia activa por 5 ml

Composición:

20	sustancia activa	5 mg
	glucosa	250 mg
	albúmina de suero humano	10 mg
	glucofurool	250 mg
	agua para inyectables	ad 5 ml

25 Fabricación:

Se disuelven el glucofurool y la glucosa en agua para inyectables (WfI); se añade la albúmina de suero humano; se disuelve el ingrediente activo por calentamiento; se completa con WfI hasta el volumen deseado; en atmósfera de nitrógeno se envasa en ampollas.

30

Ejemplo VII

Solución inyectable con 100 mg de sustancia activa por 20 ml

Composición:

35	sustancia activa	100 mg
----	------------------	--------

	dihidrogenofosfato monopotásico = KH_2PO_4	12 mg
	hidrogenofosfato disódico = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
	cloruro sódico	180 mg
	albúmina de suero humano	50 mg
5	Polisorbato 80	20 mg
	agua para inyectables	hasta 20 ml

Fabricación:

Se disuelven el Polisorbato 80, el cloruro sódico, el dihidrogenofosfato monopotásico y hidrogenofosfato disódico en agua para inyectables (WfI); se añade la albúmina de suero humano; se disuelve el ingrediente activo por calentamiento; se completa con WfI hasta el volumen deseado; se envasa en ampollas.

Ejemplo VIII

15 Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición:

	sustancia activa	10 mg
	manita	300 mg
	albúmina de suero humano	20 mg

20 Fabricación:

Se disuelve la manita en agua para inyectables (WfI); se añade la albúmina de suero humano; se disuelve el ingrediente activo por calentamiento; se completa con WfI hasta el volumen deseado; se envasa en viales; se liofiliza.

25 Disolvente para el liofilizado:

	Polisorbato 80 = Tween 80	20 mg
	manita	200 mg
	agua para inyectables	ad 10 ml

Fabricación:

30 Se disuelve el Polisorbato 80 y la manita en agua para inyectables (WfI); se envasa en ampollas.

Ejemplo IX

Tabletas con 20 mg de sustancia activa

Composición:

35	ingrediente activo	20 mg
----	--------------------	-------

lactosa	120 mg
almidón de maíz	40 mg
estearato magnésico	2 mg
Povidona K 25	18 mg

5 Fabricación:

Se mezclan de modo homogéneo el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz; se granula con una solución acuosa de Povidona; se mezclan con el estearato magnésico; se prensan en una prensa de tabletas; peso por tableta = 200 mg.

10 Ejemplo X

Cápsulas con 20 mg de sustancia activa

Composición:

ingrediente activo	20 mg
almidón de maíz	80 mg
15 ácido silícico altamente dispersado	5 mg
estearato magnésico	2,5 mg

Fabricación:

Se mezclan de forma homogénea el ingrediente activo, el almidón de maíz y el ácido silícico; se mezclan con el estearato magnésico; se envasa la mezcla en una máquina de envasar en cápsulas de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo XI

Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición:

25 ingrediente activo	50 mg
grasa hidrogenada (Adeps solidus) cant. sufic. hasta	1700 mg

Fabricación:

Se funde la grasa hidrogenada aprox. a 38°C; se dispersa de modo homogéneo el ingrediente activo molido en la grasa hidrogenada fundida; se enfría a aprox. 35°C y se vierte en molde preenfriados.

Ejemplo XII

Solución inyectable con 10 mg de ingrediente activo por 1 ml

35 Composición:

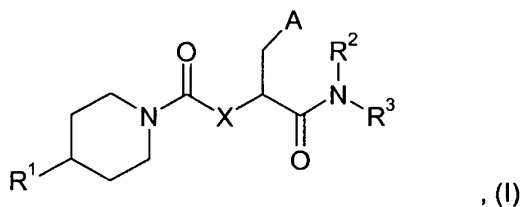
ingrediente activo	10 mg
manita	50 mg
albúmina de suero humano	10 mg
agua para inyectables	hasta 1 ml

5 Fabricación:

Se disuelve la manita en agua para inyectables (WfI); se le añade la albúmina de suero humano; se disuelve el ingrediente activo por calentamiento; se completa hasta el volumen deseado con WfI; en atmósfera de nitrógeno se envasa en 10 ampollas.

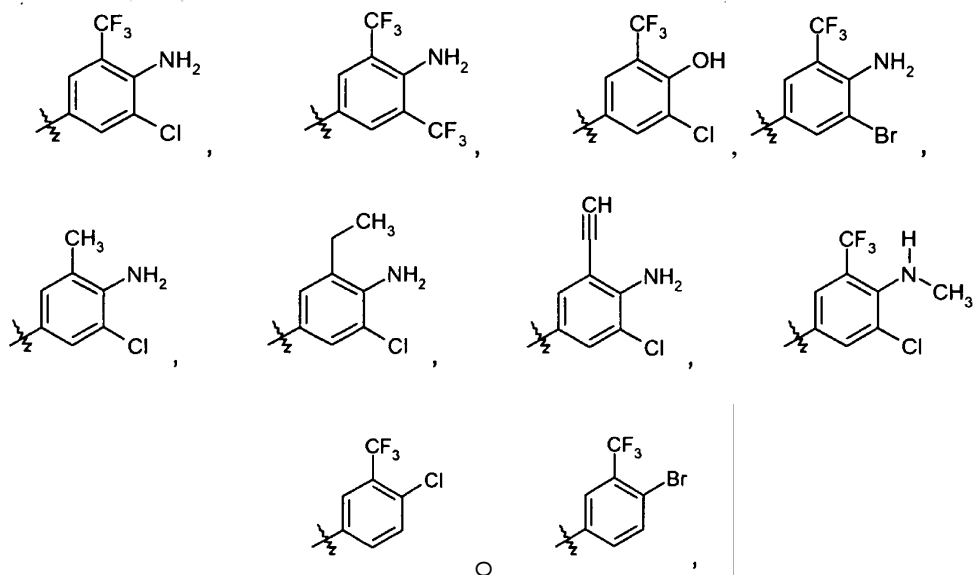
Reivindicaciones

1. Antagonistas individuales del CGRP de la fórmula general (I)



5 en la que

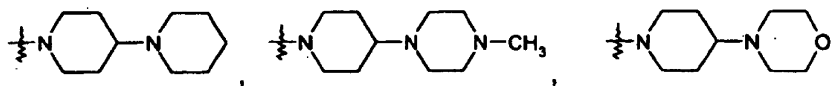
A es un resto de las fórmulas

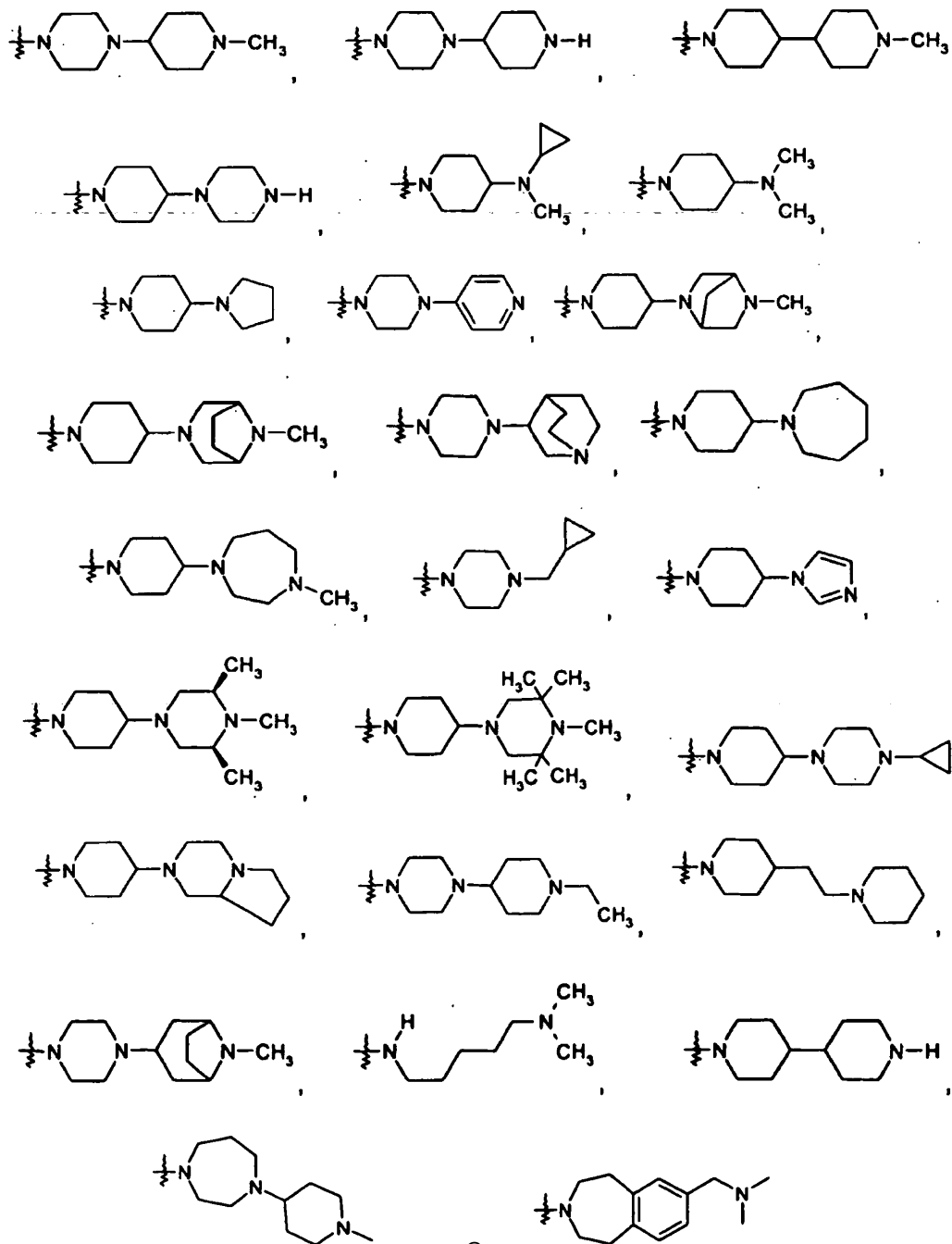


10 X es un átomo de oxígeno, un grupo metilo o NH; R¹ es un resto de las fórmulas



y -NR²R³ es un resto de las fórmulas





5

10 a saber:

(1) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperidin-1-il]-etilo,

15 (2) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(1-azabicciclo-[2,2,2]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,

- (3) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- 5 (4) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-1-(5-dimetilaminopentilcarbamoil)-etilo,
- (5) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-
- 10 piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etilo,
- (6) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(3,3,4,5,5-pentametil-
- 15 piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etilo,
- (7) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- 20 (8) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]-diazepan-1-il]-2-oxo-etilo,
- (9) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-
- 25 benzo[d]azepin-3-il)-2-oxo-etilo,
- (10) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(ciclopropil-metil-amino)-piperidin-
- 30 1-il]-2-oxo-etilo,
- (11) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(hexahidro-pirrolo-[1,2-a]pirazin-2-
- 35 il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,

- (12) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,
- 5 (13) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (14) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-
10 piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (15) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo,
15
- (16) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(4-azepan-1-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo,
20
- (17) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo,
- 25 (18) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(4-imidazol-1-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etilo,
- (19) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-
30 piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-cloro-3-trifluormetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilo,
- (20) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de (R)-1-(4-cloro-3-trifluormetil-

bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilo,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales así como los hidratos de sus sales.

2. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según la reivindicación 1 con ácidos inorgánicos u orgánicos.

3. Medicamentos que contienen un compuesto según la reivindicación 1, o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 1, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

4. Uso de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 y 2 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento agudo y profiláctico de los dolores de cabeza, en especial del dolor de cabeza de tipo migraña o de tipo intermitente (cluster).

5. Uso de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 y 2 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM).

6. Uso de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 y 2 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del CRPS1 (síndrome del dolor regional complejo), de enfermedades cardiovasculares, de la tolerancia a la morfina, de las enfermedades de diarrea causadas por la clostritiotoxina, de las enfermedades de la piel, en especial de los daños causados por el calor y la radiación, incluida la quemadura solar, de enfermedades inflamatorias, en especial las enfermedades inflamatorias de las articulaciones, como la artritis, de las inflamaciones neurógenas de la mucosa bucal, de las enfermedades pulmonares inflamatorias, de la rinitis alérgica, del asma, de enfermedades derivadas de una dilatación vascular repentina y, debida a ella, de una irrigación vascular reducida, en especial del choque o la sepsis, para mitigar los estados de dolor en general o

para incidir con carácter terapéutico preventivo o agudo en la y en la sintomatología de los sofocos de las mujeres menopáusicas y deficitarias de estrógenos, causada por la dilatación vascular y una irrigación sanguínea elevada, así como de
5 los pacientes de carcinoma de próstata tratados con hormonas.

7. Procedimiento para la fabricación de un medicamento según la reivindicación 3, caracterizado porque se incorpora por métodos no químicos un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 y 2 a uno o más vehículos y/o dilu-
10 yentes inertes.