



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 511**

51 Int. Cl.:
C07D 223/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08290851 .8**
96 Fecha de presentación : **11.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2036892**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Derivados de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzacepinas, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **11.09.2007 FR 07 06346**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.07.2010

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier**
12, place de la Defense
92415 Courbevoie Cédex, FR

72 Inventor/es: **Peglion, Jean-Louis;**
Goument, Bertrand;
Dessinges, Aimée;
Caignard, Pascal;
Vilaine, Jean-Paul;
Thollon, Catherine;
Villeneuve, Nicole y
Chimenti, Stefano

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

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 1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzacepinas, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la presente invención tiene por objeto nuevos derivados de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzacepinas, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la invención bloquean los canales HCN, “activados por hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos” (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels”).

El bloqueo de los canales HCN inducido por los derivados de la invención permite la utilización de los mismos en tratamientos curativos o preventivos de todas aquellas patologías en las que la actividad o la expresión de los canales HCN está exacerbada y es anormal.

Estos compuestos de la invención pueden resultar útiles en particular en el tratamiento curativo o preventivo del dolor, especialmente del dolor neuropático e inflamatorio (*Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, Velumian AA, Butler MP, Brown SM, Dubin AE. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain, J. Neurosci. 2003; 23(4): 1169-78; Luo L, Chang L, Brown SM, Ao H, Lee DH, Higuera ES, Dubin AE, Chaplan SR. Role of peripheral hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated channel pacemaker channels in acute and chronic pain models in the rat. Neuroscience 2007; 144(4): 1477-85; Jiang YQ, Sun Q, Tu HY, Wan Y. Characteristics of HCN Channels and Their Participation in Neuropathic Pain. Neurochem Res. 2008 May 7*), de la vejiga hiperactiva (*Stamatiou K, Heretis I, Skoumbourdis E., Does ivabradine exhibit a role in the reduction of bladder overactivity?, Int. Urol. Nephrol. 2008 Feb. 1*), y de la sensación de sequedad ocular (*Ingram SL, Williams JT., Modulation of the hyperpolarization-activated current (I_h) by cyclic nucleotides in guinea-pig primary afferent neurons, J. Physiol. 1996; 492-97-106; Belmonte C., Eye dryness sensations after refractive surgery: impaired tear secretion or “phantom” cornea?, J. Refract. Surg. 2007; 23(6):598-602*).

Los compuestos de la invención reducen de forma directa y selectiva la actividad estimuladora cardíaca.

La reducción selectiva de la frecuencia cardíaca inducida por los derivados de la invención permite su utilización a título curativo o preventivo en distintas patologías en las que la aceleración de la frecuencia cardíaca desempeña un papel desencadenante o agravante. En particular, estos productos pueden mejorar el tratamiento y el pronóstico a largo plazo de las cardiopatías isquémicas (*Dyer AR, Persky V, Stamler J, y col., Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies., Am. J. Epidemiol. 1980; 112:736-749; Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, y col., Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study., Am. Heart J. 1987; 113:1489-1494; Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ., Pulse rate, coronary heart disease and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study, Am Heart J. 1991; 121: 172-177; Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, y col., Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry, Am. J. Epidemiol. 1999; 149:853-862; Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, y col., The association of resting heart rate with cardiovascular, cáncer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study), Eur. Heart J 2000; 21:116-124; Palatini P., Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men?, Ann. Med. 2001; 33: 213-221; Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, y col., Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease ad sinus rhythm, Am. J. Cardiol. 1996; 78:1175-1176*) en sus distintas expresiones clínicas: angor (angina) estable (*Borer JS, Fox K, Jaillon P, y col., Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an h inhibidor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial, Circulation 2003;107:817-23; Díaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC: Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease, Eur. Heart J. 2005;26:967-974*), angor inestable, infarto de miocardio (*Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schiemann G, Nicod P, Henning H, Ross J Jr: Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction, Am. J. Cardiol. 1990; 65:547-553; Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S: The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group, Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. J. Clin. Epidemiol., 1995;48:1197-1205; Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, Bañera S, di Gregorio D, Latini R, Maggioni AP: Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study, Eur. Heart J. 1998; 19 (suppl. F):F19-F-26; Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM: Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators, Circulation 1995;91:1659-1668; Steffenino G, Santoro GM, Maras P, Mauri F, Ardissino D, Violini R, Chiarella F, Lucci D, Marini M, Baldasseroni S, Maggioni AP: In-hospital and one-year outcomes of patients with high-risk acute myocardial infarction treated with thrombolysis or primary coronary angioplasty, Ital. Heart J 2004;5:136-145; Mauss O, Klingenheden T, Ptaszynski P, Hohnloser SH: Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function, J. Electrocardiol. 2005; 38:106-112*), post-infarto; insuficiencias cardíacas tanto sistólicas como diastólicas (*Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM: Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation, Circulation 1997; 95:2660-2667; CIBIS-II Investigators and Committees: The cardiac Insufficiency Bisoprolol. Study II (CIBIS-II): a randomised trial, Lancet 1999; 353:9-13; Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, y col. Long-term heart*

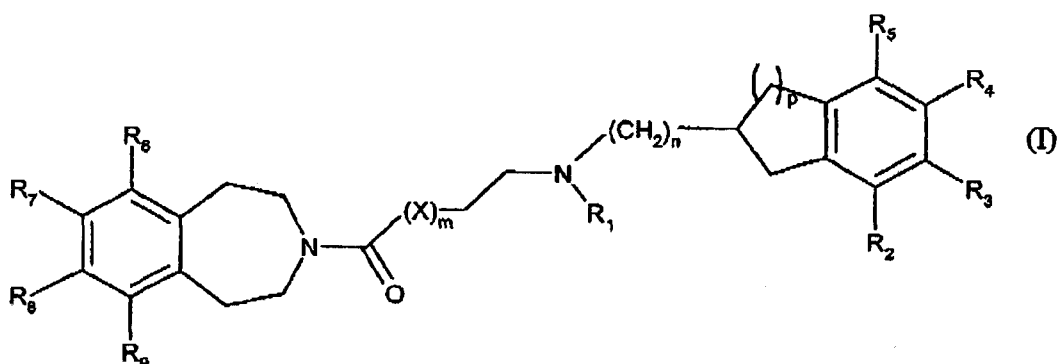
rate reduction induced by the selective I_f current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure, *Circulation* 2004; 109:1674-9); trastornos del ritmo ventriculares o supraventriculares (James R, Arnold J, Alien J y col., *The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold of ventricular fibrillation*, *Circulation*. 1977; 55:311-7; Bernier M, Curtís JM, Hearse DJ. Ischemia-induced and reperfusion-induced arrhythmias: importance of heart rate. *Am. J. Physiol.* 1989; 256:H21-H31), patologías que constituyen un factor de riesgo vascular: hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, reduciendo considerablemente el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y sus complicaciones (Beere PA, Glagov S, Zarins CK., *Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis*, *Science* 1984; 226:180-2; Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB., *The influence of heart rate on coronary atherosclerosis*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10:S100-S102; Beere PA, Glagov S, Zarins CK., *Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate*, *Atheroscler. Thromb.* 1992; 12, 1245-53; Perski A, Hamsten A, Linvall K y col., *Heart rate correlates with severity of coronary artery atherosclerosis in young postinfarction patients*, *Am. Heart J.* 1988; 116: 1369-73; Perski A, Ollson G, Landou C y col., *Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: Independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age*, *Am. Heart J.* 1992; 123:609-16; Heidland UE, Strauer BE., *Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption*, *Circulation* 2001; 104:1477-82).

En particular, se conocen de la solicitud EP 0 534 859 compuestos que reducen la frecuencia cardíaca de forma directa y selectiva.

Se han descrito en la solicitud EP 0 161 604 derivados de benzacepinas para el tratamiento de afecciones cardiovasculares y en la patente US 6.514.964 para el tratamiento de afecciones relacionadas con los receptores integrinas.

El problema de la presente invención consistía en obtener nuevos productos que redujeran la frecuencia cardíaca, a la vez potentes, selectivos y seguros en su uso. Al respecto, es interesante obtener compuestos que presenten pocos riesgos de interacción medicamentosa.

La presente invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula (I):



donde:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo y alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, siendo el grupo alquilo saturado o insaturado y estando eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, cicloalquilo (C_3-C_7) o con uno o más átomos de halógeno;
- R_2, R_3, R_4 y R_5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, metilo, $-OSO_2R_{10}$, $-OCOR_{10}$, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido con un grupo metoxi, o $-(CO)-NR_{12}R'_{12}$, o R_2 y R_3 , o R_3 y R_4 , o R_4 y R_5 forman conjuntamente un grupo $-O-(CH_2)_q-O-$, $-O-CH=CH-O-$ u $-O-CH=CH-$,
- R_6, R_7, R_8 y R_9 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, saturado o insaturado, o R_6 y R_7 , o R_7 y R_8 , o R_8 y R_9 forman conjuntamente un grupo $-O-(CH_2)_q-O-$,
- R_{10} representa un grupo seleccionado entre alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, $NR_{11}R'_{11}$ y alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

ES 2 342 511 T3

- R_{11} y R'_{11} , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{11} y R'_{11} forman conjuntamente, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo nitrogenado mono- o bi-cíclico que contiene de 5 a 8 eslabones y que eventualmente presenta otro heteroátomo seleccionado entre O y N, estando eventualmente sustituido dicho heterociclo con uno o más átomos de halógeno,

- R_{12} y R'_{12} , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,

- X representa O, NH o CH_2 ,

- m y p, idénticos o diferentes, representan cada uno 0 ó 1,

- n y q, idénticos o diferentes, representan cada uno 1 ó 2,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, a título no limitativo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico, pamoico, 1,5-naftaleno-disulfónico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales R_1 representa un grupo cicloalquilo(C_3-C_7) o cicloalquilalquilo donde la parte cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono y la parte alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificada, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales R_2 , R_3 , R_4 y R_5 idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, saturado o insaturado, u $-OCOR_{10}$ donde R_{10} representa un grupo $NR_{11}R'_{11}$ tal como se ha definido anteriormente, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente R_{11} y R'_{11} representan cada uno un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales R_6 , R_7 , R_8 y R_9 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa 0, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa 1 y X representa CH_2 , sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales p representa 0, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los cuales p representa 1, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos para los cuales R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, saturado o insaturado, R_6 , R_7 , R_8 y R_9 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, saturado o insaturado, m representa 0, n representa 1 y p representa 0, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos siguientes:

- N-{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropan-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

ES 2 342 511 T3

• N-{{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

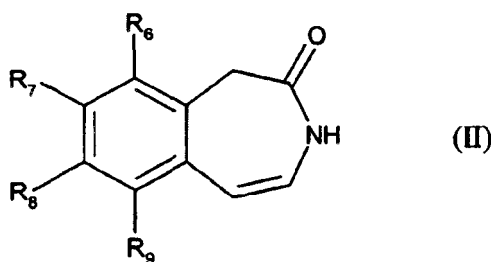
• N-[2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

• N-{{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-N-metil-4-oxobutano-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

• N-{{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-4-oxobutano-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

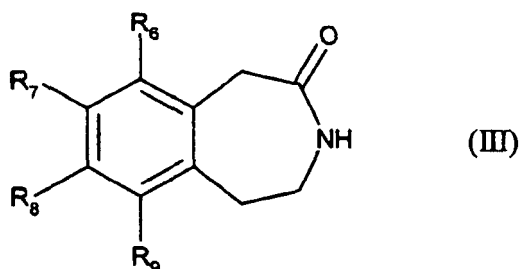
• Dimetilcarbamato de 7-{{[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil}biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ilo, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II):



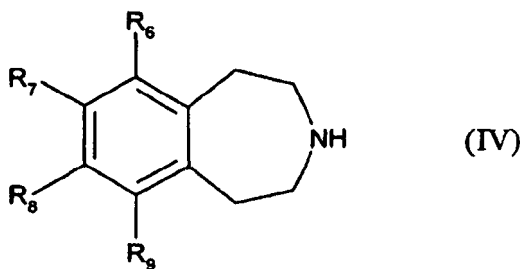
donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido para la fórmula (I),

el cual se somete a una reacción de hidrogenación, para conducir al compuesto de fórmula (III):



donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente,

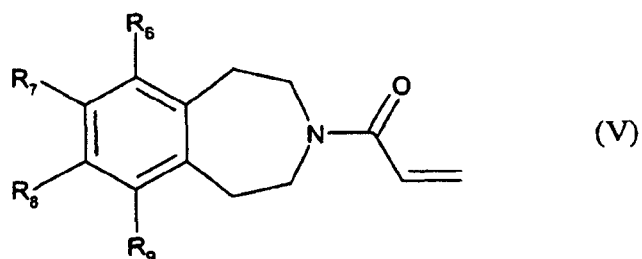
el cual se reduce para obtener el compuesto de fórmula (IV):



donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente,

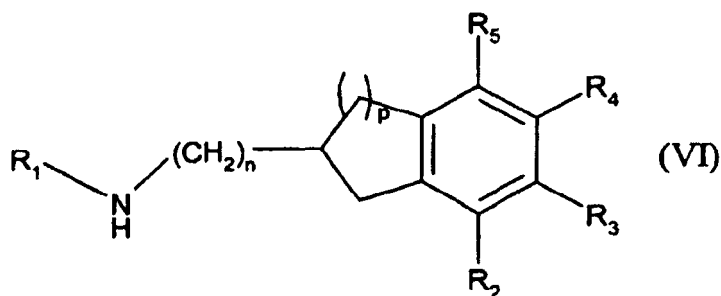
el cual se somete a reacción:

- cuando se desea acceder a los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa cero, con cloruro de acrilóilo, para obtener el compuesto de fórmula (V):



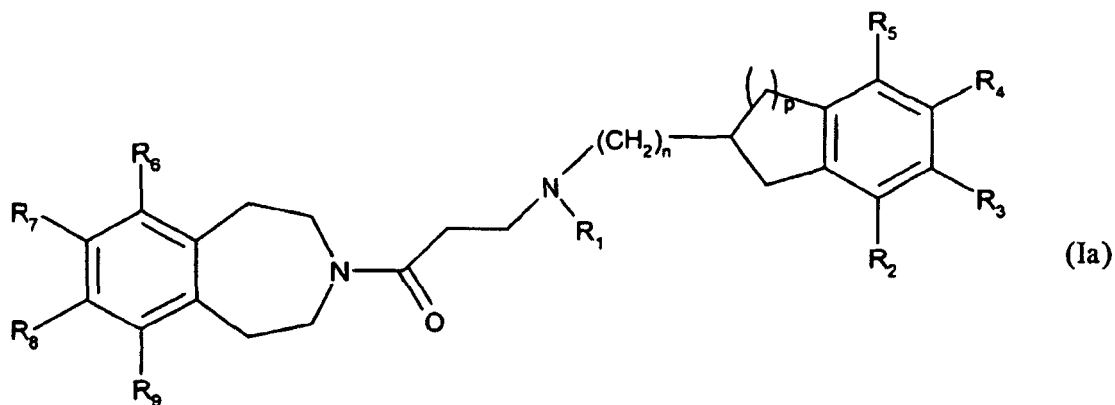
donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente,

que se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula (VI):



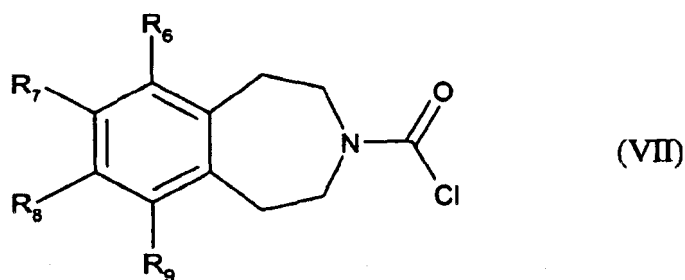
donde n, p, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se han definido para la fórmula (I),

para obtener los compuestos de fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa cero:

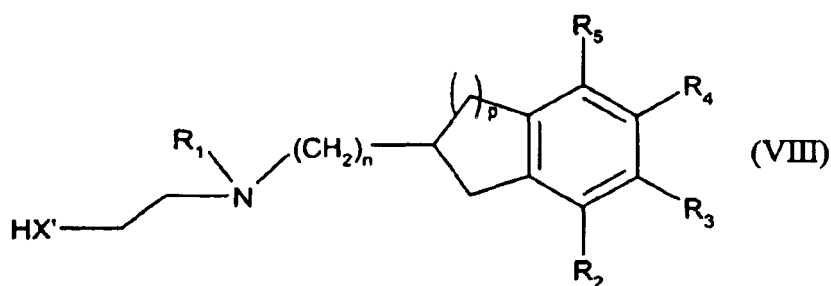


donde n, p, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido para la fórmula (I),

- o bien, cuando se desea acceder a los compuestos de fórmula (I) donde $(X)_m$ representa O o NH, con difosgeno, para obtener el compuesto de fórmula (VII):

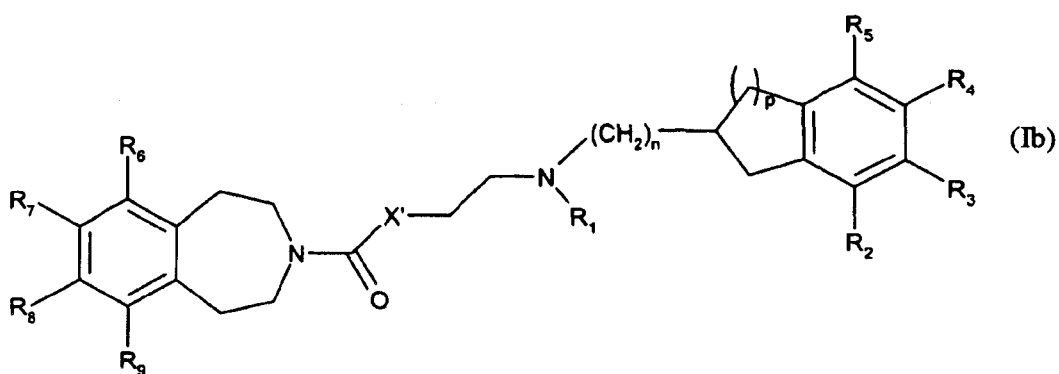


donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente,
que se somete a reacción con un compuesto de fórmula (VIII):



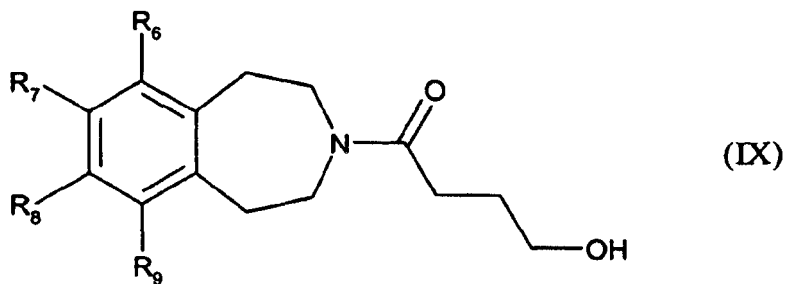
donde n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se han definido para la fórmula (I) y X' representa O o NH,

para obtener los compuestos de fórmula (Ib), caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa 1 y X representa O o NH:

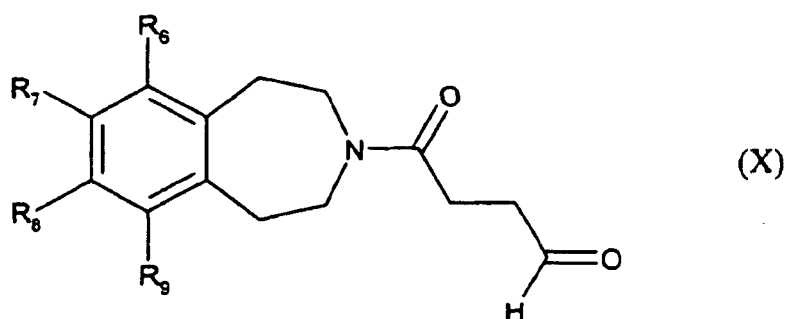


donde n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido para la fórmula (I) y X' representa O o NH,

- o bien, cuando se desea acceder a los compuestos de fórmula (I) para los cuales $(X)_m$ representa CH_2 , con gamma-butirolactona, para obtener el compuesto de fórmula (IX):

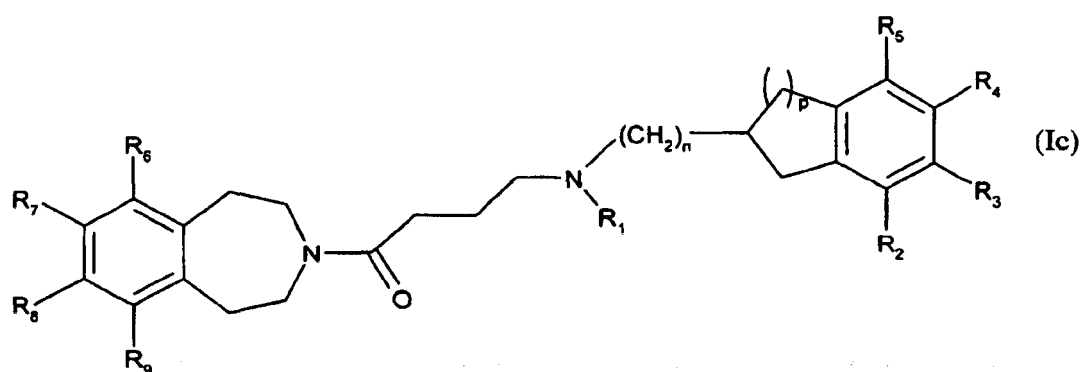


en la que R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente,
el cual se oxida en el compuesto de fórmula (X):



donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente,

el cual se somete a reacción con un compuesto de fórmula (VI), para obtener los compuestos de fórmula (Ic),
caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa 1 y X representa CH_2 :



donde n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido para la fórmula (I).

Las formas ópticamente activas de los compuestos de fórmula (I) se obtienen ya sea a partir de formas ópticamente activas de los intermedios de síntesis de fórmulas (VI) y (VIII), ya sea por desdoblamiento de las formas racémicas de los compuestos de fórmula (I), según métodos conocidos en la literatura.

Los compuestos de la invención bloquean los canales HCN, “activados por hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos” (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels”).

El bloqueo de los canales HCN inducido por los derivados de la invención permite su utilización en tratamientos curativos o preventivos de todas las patologías en las que la actividad o la expresión de los canales HCN está exacerbada y es anormal.

Estos compuestos de la invención pueden resultar útiles en particular en el tratamiento curativo o preventivo del dolor, especialmente dolor neuropático e inflamatorio, de la vejiga hiperactiva, así como de la sensación de sequedad ocular.

5 Los compuestos de la invención reducen de forma directa y selectiva la actividad estimuladora cardíaca.

La reducción selectiva de la frecuencia cardíaca inducida por los derivados de la invención permite su utilización a título curativo o preventivo en las distintas patologías en las que una aceleración de la frecuencia cardíaca desempeña un papel desencadenante o agravante. Estos productos pueden mejorar en particular el tratamiento y pronóstico a
10 largo plazo de las cardiopatías isquémicas en sus diferentes expresiones clínicas: angor estable, síndromes coronarios agudos: angor inestable, síndromes de amenaza e infarto de miocardio, post-infarto; insuficiencias cardíacas tanto sistólicas como diastólicas y en sus formas crónica o aguda; trastornos del ritmo ventriculares o supraventriculares, patologías que constituyen un factor de riesgo vascular: hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, reduciendo considerablemente la disfunción endotelial, el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y sus complicaciones. Estos
15 productos pueden permitir asegurar una protección miocárdica en pacientes de riesgo durante la cirugía o durante el shock séptico. Además, la reducción de la frecuencia cardíaca puede formar parte del tratamiento de enfermedades tales como hipertiroidismo, que viene acompañado de una taquicardia sinusal.

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen como principio
20 activo un compuesto de fórmula (I), o su sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se mencionarán en particular aquellas que son convenientes para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), per- o trans-cutánea, nasal,
25 rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y especialmente los comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, gotas oculares o nasales.

Además del compuesto de fórmula (I), las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios
30 excipientes o vehículos tales como diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

Como ejemplos de excipientes o vehículos, se pueden mencionar:

- 35 • como diluyentes; lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
- como lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol;
- 40 • como ligantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona;
- como desintegrantes; agar, ácido alginico y su sal sódica, mezclas efervescentes.

45 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición farmacéutica está comprendido preferentemente entre el 5% y el 50% en peso.

La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección, así como según la toma de tratamientos eventuales asociados y se escalona entre 0,5 mg y 500 mg en
50 una o varias tomas al día.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos han sido determinadas según las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojo, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas).

55 Las preparaciones describen la preparación de intermedios de síntesis.

Abreviaturas:

- 60 BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
- C.C.M.: cromatografía en capa fina
- DMF: N,N-dimetilformamida
- 65 DMSO: dimetilsulfóxido

ES 2 342 511 T3

eq.: equivalente

IR: infrarrojo

5 PEG 300: polietilenglicol con un peso molecular medio de 300 g/mol

THF: tetrahidrofurano

10 Preparación 1

[(4,5-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

Etapa 1

15

8,8-dietoxi-2,3-dimetoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno

En 8,4 g (215 mmol/2 eq) de amiduro de sodio en 10 ml de tolueno, se vierten 24 g (107 mmol) de bromoveratrol y después 25 g (215 mmol/2 eq) de 1,1-dietoxietileno. Se lleva a 80°C durante 4 h 30 min, se enfría a -10°C, se vierten 20 50 ml de agua y luego 50 ml de tolueno. Se separan las fases y se vuelve a extraer la fase acuosa con tolueno. Las fases toluénicas juntas se lavan con agua hasta pH neutro y luego se concentran. Se somete a cromatografía el residuo en 600 g de sílice (eluyente: diclorometano) para obtener el producto deseado.

Etapa 2

25

4,5-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ona

A 7,5 g (29,7 mmol) del compuesto anterior en solución en 120 ml de THF, se añaden 30 ml de una solución acuosa molar de ácido clorhídrico. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se evapora el 30 THF al máximo. Se recoge la masa blanca obtenida en 150 ml de agua y se agita durante 1 h a 5°C. Después de filtración, 3 lavados con 15 ml de agua y secado al vacío, se recupera el producto deseado.

Etapa 3

35

4,5-dimetoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-ol

A 4,73 g (26,5 mmol) del compuesto anterior en suspensión en 138 ml de metanol a 0°C, se añaden, en 2 veces, en 5 min, 1,21 g (31,8 mmol) de borohidruro de sodio. Tras 1 hora bajo agitación a 0°C, se vierte en 350 ml de agua, luego se extrae 3 veces con 100 ml de diclorometano. Se lavan 2 veces con 50 ml de agua las fases orgánicas juntas, 40 luego se secan en sulfato de magnesio y se concentran para obtener el producto deseado.

Etapa 4

45

8-bromo-2,3-dimetoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno

Se llevan a reflujo durante 2 h 30 min 4,55 g (25,3 mmol) del compuesto anterior, 11,9 g (45,5 mmol/1,8 eq) de trifenilfosfina y 10,05 g (30,3 mmol/1,2 eq) de tetrabromometano en 150 ml de éter. Después de su enfriamiento, se filtra el residuo insoluble sobre fritado y se enjuaga 5 veces con 50 ml de éter. Tras la concentración de los filtrados, el residuo se somete a cromatografía en 550 g de sílice (eluyente: diclorometano) para obtener el producto deseado.

50

Etapa 5

4,5-dimetoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-carbonitrilo

6,0 g (24,8 mmol) del compuesto anterior y 8,64 g (32,2 mmol/1,3 eq) de cianuro de tetrabutilamonio en 125 ml de THF se agitan a temperatura ambiente durante 21 horas. Después de concentración del medio reactivo, se somete a cromatografía el residuo en 350 g de sílice (eluyente: diclorometano) para obtener el producto deseado.

Etapa 6

60

[(4,5-dimetoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

A 4,01 g (21,2 mmol) del compuesto anterior en solución en 60 ml de metanol y 60 ml de metanol amoniaco 7N, se añaden 2 ml de níquel de Raney. Se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 6 h 30 min. 65 Entonces se filtra sobre celita, se enjuaga con metanol y se concentra para obtener el producto deseado.

ES 2 342 511 T3

Preparación 2

[(2-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

5 Etapa 1

3-(2,6-dibromofenil)-2-cloropropanonitrilo

10 En 62,4 g (464 mmol/1,2 eq) de cloruro cúprico, 76 ml (580 mmol/1,5 eq) de tert-butilnitrito y 483 ml (7,34 mol/19 eq) de acrilonitrilo en 475 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, se vierten gota a gota en 1 hora 100 g (386 mmol) de 2,6-dibromoanilina en solución en 380 ml de acetonitrilo. Se mantiene 1 hora más bajo agitación a temperatura ambiente, después se vierte el medio reactivo en 1 l de una disolución acuosa al 20% de ácido clorhídrico. Se extrae la fase acuosa con tolueno y las fases toluénicas juntas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Tras concentración, se obtiene el producto deseado, que se introduce tal cual en la siguiente etapa.

15 Etapa 2

3-(2,6-dibromofenil)propanonitrilo

20 Se disuelve el compuesto anterior en 1.400 ml de ácido acético. Se añaden de una sola vez 68 g (1,04 mol/2,7 eq) de polvo de zinc. Se desarrolla lentamente una exotermia hasta 58°C. Tras 1 hora de contacto, se vierte el medio reactivo sobre 3 kg de hielo. Se extrae la fase acuosa obtenida con 1 l, luego con 500 ml de tolueno. Se lavan las fases toluénicas juntas con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de concentración, el residuo se somete a cromatografía sobre sílice para obtener el producto deseado.

25 Etapa 3

2-bromobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

30 Sobre amiduro de sodio (1,91 mol/4 eq) en 3 l de amoníaco líquido, se añaden 138 g (477 mmol) del compuesto anterior en forma sólida. Después de 2 horas bajo agitación a reflujo de amoníaco, se bloquea la reacción mediante la adición de 102 g (4 eq) de cloruro de amonio sólido, después se deja evaporar el amoníaco. El residuo se recoge con 1 l de éter, se agita, luego se filtra el sólido y se enjuaga con éter. Después de concentración de los filtrados juntos, el residuo se somete a cromatografía en 2 kg de sílice (eluyente: diclorometano) para obtener el producto deseado.

35 Etapa 4

Ácido 2-bromobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico

40 Sobre 75 g (360 mmol) del compuesto anterior en 375 ml de etanol a temperatura ambiente, se añade una solución de 38 g (612 mmol/1,7 eq) de hidróxido potásico en disolución en 125 ml de agua. Se lleva a reflujo durante 16 horas, después se evapora el etanol. Se añade 1 l de agua, se lava la fase acuosa 2 veces con 250 ml de éter, luego se acidifica hasta un pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y se seca para obtener el producto deseado.

45 Etapa 5

2-(2-bromobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol

50 Se mezclan 79 g (348 mmol) del compuesto anterior y 39 g (417 mmol/1,2 eq) de 1,1-dimetil-2-hidroxi-etilamina en 800 ml de xileno. Se calienta a 140°C durante 6 horas, realizando un arrastre azeotrópico del agua. Después se deja enfriar y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado que se ha formado (esencialmente ácido de partida) se filtra y se lava con tolueno. Se concentran los filtrados juntos para obtener el producto deseado.

55 Etapa 6

[7-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il-(difenilmetil)amina

60 En 800 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se mezclan 48 g (171 mmol) del compuesto anterior, 37,3 g (205 mmol/1,2 eq) de benzofenonimina, 1,57 g (1,71 mmol/0,01 eq) de di-paladio-tris(dibencilidenacetona), 3,2 g (5,14 mmol/0,03 eq) de BINAP y 23 g (240 mmol/1,4 eq) de tert-butilato de sodio. Se calienta a 85°C durante 24 horas, añadiendo 9,3 g (0,3 eq) de benzofenonimina 4 horas después. Después parar el calentamiento, se filtran los residuos insolubles a alrededor de 50°C, luego se concentra el filtrado para obtener el producto deseado, que se introduce tal cual en la siguiente etapa.

ES 2 342 511 T3

Etapa 7

2-aminobiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carboxilato de etilo

5 Se llevan a reflujo durante 1 h 30 min 117 g (aproximadamente 171 mmol) del compuesto anterior en 2.400 ml de etanol que contiene 200 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se concentra al máximo el disolvente, luego se recoge con 1,5 l de agua. Se lava con éter la fase acuosa, se basifica mediante la adición de carbonato de potasio sólido y luego se extrae con éter. Tras secado sobre sulfato de magnesio y concentración de las fases etéreas juntas, se recoge el producto deseado.

Etapa 8

Ácido 2-hidroxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico

15 En frío, sobre 11 g (57,5 mmol) del compuesto anterior en suspensión en 220 l de agua, se vierten 18,6 ml (345 mmol/6 eq) de ácido sulfúrico concentrado manteniendo la temperatura a menos de 15°C. Se enfría entre 0 y 5°C y se vierte gota a gota en 15 min una solución de 4,36 g (63,3 mmol/1,1 eq) de nitrito de sodio en 25 ml de agua, se agita durante 5 min a 0°C, después se vierte gota a gota en 10 min, y manteniendo la temperatura a menos de 10°C, una solución de 144 mg (0,57 mmol/0,01 eq) de sulfato de cobre pentahidratado en 166 ml de ácido sulfúrico acuoso 1M. Después, se calienta a 80°C durante 1 hora, luego se mantiene bajo agitación toda la noche a temperatura ambiente. Se extrae con éter la fase acuosa, se lavan las fases etéreas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre 500 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol: 90/10) para obtener el producto deseado.

Etapa 9

2-metoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carboxilato de etilo

30 Se llevan a 130°C durante 45 horas 6 g (33 mmol) del compuesto anterior y 2,7 g (8,3 mmol/0,25 eq) de carbonato de cesio en 330 ml de carbonato de dimetilo. Después de filtración y concentración del medio reactivo, se recoge el producto deseado.

Etapa 10

2-metoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carboxamida

40 Sobre 6 g (31 mmol) del compuesto anterior en 50 ml de THF a 0°C, se añaden gota a gota 120 ml de una disolución acuosa a un 28% de amoníaco. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 días, después se evapora al máximo el THF. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para obtener el producto deseado.

Etapa 11

1-(2-metoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina

50 Sobre 0,87 g (4,9 mmol) del compuesto anterior en solución en 20 ml de THF, a temperatura ambiente, se vierten gota a gota en 10 min, 1,39 ml (14,7 mmol/3 eq) de borano-dimetilsulfuro, después se lleva a 70°C durante 24 horas. Se vuelve a la temperatura ambiente, se somete a solvólisis con 7,5 ml de metanol anhidro y se lleva de nuevo a reflujo durante 1 hora. Tras su evaporación, el residuo (0,99 g) se somete a cromatografía en una columna de sílice de 50 g (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5) para obtener una primera fracción del producto deseado y otra fracción del mismo producto en forma de complejos de boro. Esta última fracción, después de su tratamiento con etanol clorhídrico y su paso por ácido-base, produce una fracción adicional del producto deseado.

Preparación 3

7-(aminometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol

Etapa 1

3-hidroxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

65 Se llevan a 0°C 68,7 g (431,6 mmol) de 3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en solución en 1.500 ml de diclorometano. Se añaden entonces gota a gota en 1 h 15 min, 863 ml de una solución molar de tribromuro de boro en el diclorometano (863 mmol/2 eq). Después, se deja subir de nuevo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vuelve a aproximadamente 0°C y se vierte sobre 1 kg de hielo. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente, se separan las fases y se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 500 ml de diclorometano. Las fases

ES 2 342 511 T3

orgánicas juntas se lavan con 600 ml de agua, luego se secan sobre sulfato de magnesio. Tras filtración y concentración, se obtiene el producto buscado.

Etapa 2

7-(aminometil)biciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-3-ol

A 8,0 g (55,1 mmol) del nitrilo anterior en solución en 170 ml de metanol y 170 ml de metanol amoniacal 7N, se añaden 8 ml de níquel de Raney. Se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta la absorción del volumen teórico de hidrógeno. Entonces se filtra sobre celita, se enjuaga con metanol y se concentra para obtener la amina buscada.

Preparación 4

8-(aminometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol

Se procede de la misma forma que para el producto de la Preparación 3, pero partiendo de 4-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo.

Preparación 5

[(3-etoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

Etapa 1

3-etoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

Se solubilizan 1,5 g (10,19 mmol) del producto de la Etapa 1 de la Preparación 3 en 15 ml de dimetilformamida (DMF). Se añaden 2,8 g (2 equivalentes) de carbonato de potasio, luego 2,3 ml (3 equivalentes) de bromuro de etilo y 100 mg (0,06 equivalentes) de yoduro de potasio. Se calienta a 80°C durante 3 horas el medio reactivo. Después se enfría y se evapora la DMF en un evaporador rotativo. El residuo obtenido se recoge con agua y se extrae con diclorometano (CH₂Cl₂). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y luego se evapora para producir 1,8 g de aceite. Se purifica este aceite por cromatografía flash sobre 100 g de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ al 100%) para obtener el producto esperado, que se cristaliza a temperatura ambiente.

Punto de fusión: 50-52°C

Etapa 2

[(3-etoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

Se ponen en solución 1,5 g (8,65 mmol) del producto de la Etapa 1 en 30 ml de metanol (MeOH). Se añaden 30 ml de una solución de metanol amoniacal (7N) y 0,5 g de níquel de Raney. Se hidrogena el medio reactivo bajo una presión de 1 bar, a temperatura ambiente, durante toda la noche. Después, se filtra el catalizador y se evapora en seco el filtrado. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

Preparación 6

[(3-tert-butoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

Etapa 1

3-tert-butoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

Se solubilizan 2,0 g (13,59 mmol) del producto de la Etapa 1 de la Preparación 3 en 100 ml de diclorometano (CH₂Cl₂). Se enfría a 0°C y se hace burbujear isobuteno a través de la solución hasta saturación. Después, se añaden 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se neutraliza la solución mediante adición de NaOH (1N). Se extrae con CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, luego se filtra y se evapora en seco el filtrado. Se obtiene un residuo que se purifica mediante cromatografía flash sobre 150 g de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ al 100%) para obtener el producto esperado en forma de un aceite.

ES 2 342 511 T3

Etapla 2

[(3-tert-butoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

- 5 Se ponen en solución 1,1 g (5,46 mmol) del producto de la Etapa 1 en 30 ml de metanol (MeOH). Se añaden 30 ml de una solución de metanol amoniacal (7N) y 0,5 g de níquel de Raney. Se hidrogena el medio reactivo bajo una presión de 1 bar, a temperatura ambiente, durante toda la noche. Después, se filtra el catalizador y se evapora en seco el filtrado. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

10

Preparación 7

5,6-dihidrociclobuta[f][1,3]benzodioxol-5-ilmetilamina

15 Etapa 1

(5,6-dihidrociclobuta[4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-5-ilmetil)carbamato de etilo

- 20 Se ponen en solución 7,9 g (44,6 mmol) de (5,6-dihidrociclobuta[4,5]-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amina en 80 ml de diclorometano. Se añaden 80 ml de agua y 6 ml (1,6 equivalentes) de una disolución acuosa de hidróxido sódico (12N). Se añaden, en 15 minutos, 3,95 ml (1,1 equivalentes) de cloroformiato de etilo y se agita a 25°C durante 2 horas. Se decanta, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color marrón.

25 Etapa 2

5,6-dihidrociclobuta[f][1,3]benzodioxol-5-ilmetilamina

- 30 Se solubilizan 7,5 g (30 mmol) del producto de la Etapa 1 en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se vierte esta solución gota a gota en una suspensión de 1,48 g (1,3 equivalentes) de AlLiH₄ en suspensión en 38 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita durante 2 horas a 25°C. Se hidroliza en frío en 2,7 ml de agua, 2,7 ml de NaOH (20%) y después 2,7 ml de agua. Se filtra y se evapora en seco el filtrado. Se obtienen 2,4 g de un residuo, que se purifica mediante columna de cromatografía sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂/etanol/NH₄OH: 95/5/0,5). Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite de color marrón.

35

Preparación 8

[2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etil]amina

40

- Se solubilizan 5 g (2,3 mmol) de (5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetonitrilo en 50 ml de metanol. Se añaden 50 ml de una solución de MeOH-NH₃ (7N) y 0,5 g de níquel de Raney. Se hidrogena bajo 5 bares de presión, a 25°C, durante 4 días. Se filtra sobre celita, se evapora en seco el filtrado. El residuo se recoge en 50 ml de HCl (1N), se lava con acetato de etilo y después se lleva la fase acuosa a un pH 10 añadiendo NaOH (20%). Se extrae entonces con Et₂O, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

45

Preparación 9

50

2-(5-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metilamina

- 55 3 g (19 mmol) de 5-metoxibiciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en 45 ml de metanol y 45 ml de una solución 7M de metanol amoniacal se hidrogenan en presencia de 1,5 g de níquel de Raney al 50% en agua, a presión atmosférica. Tras dos horas de reacción, se filtra el medio reactivo y se evapora para obtener el producto esperado.

Preparación 10

60

2-(2,3-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metilamina

Se obtiene de la misma forma que el producto de la Preparación 9, pero utilizando 2,3-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo.

65

ES 2 342 511 T3

Preparación 11

2-(2,3,4-trimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metilamina

- 5 Se obtiene de la misma forma que el producto de la Preparación 9, pero utilizando 2,3,4-trimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo.

Preparación 12

10 *(ciclopropilmetil){[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina*

Etapas 1

15 *{[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-ciclopropanocarboxamida*

- A 4,6 g (20 mmol) de clorhidrato de {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina en 60 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se añaden de una vez 6,1 ml (44 mmol/2,2 eq) de trietilamina y se deja bajo agitación 30 min aproximadamente. Se añaden entonces gota a gota, en 40 min, 2 ml (22 mmol/1,1 eq) de cloruro de ácido ciclopropanoico. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h 30 min, después se trasvasa a una ampolla de decantación, se añaden 60 ml de diclorometano y se lava sucesivamente con 40 ml de agua, 2 veces con 40 ml de ácido clorhídrico 1N, 2 veces con 40 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con 40 ml de agua. Después de secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración, se recoge el producto deseado.

Etapas 2

(ciclopropilmetil){[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina

- A 1,2 g (30 mmol) de aluminohidruro de litio en suspensión en 40 ml de THF, a temperatura ambiente, se añade gota a gota una solución de 5,2 g (20 mmol) del compuesto anterior en 80 ml de THF, luego se lleva a reflujo durante 4 h 30 min. Se enfría a aproximadamente 0°C, luego se añaden con precaución sucesivamente 0,79 ml de agua, 0,63 ml de una disolución acuosa al 20% de hidróxido sódico y 2,9 ml de agua. Se deja bajo agitación toda la noche a temperatura ambiente, se filtran las sales sobre fritado y se enjuaga con THF. Se concentran los filtrados juntos para obtener el producto deseado.

35

Preparación 13

{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}etanoamina

- 40 Se procede como en la Preparación 12, Etapas 1 y 2, pero utilizando en la Etapa 1 cloruro de acetilo en lugar de cloruro de ciclopropanoilo.

Preparación 14

N-bencil-1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metanoamina

- 50 Se procede como en la Preparación 12, Etapas 1 y 2, pero utilizando en la Etapa 1 cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanoilo.

Preparación 15

55 *(ciclopentilmetil){[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina*

Se procede como en la Preparación 12, Etapas 1 y 2, pero utilizando en la Etapa 1 cloruro de ciclopentanoilo en lugar de cloruro de ciclopropanoilo.

60

Preparación 16

(ciclobutilmetil){[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina

- 65 Se procede como en la Preparación 12, Etapas 1 y 2, pero utilizando en la Etapa 1 cloruro de ciclobutanoilo en lugar de cloruro de ciclopropanoilo.

ES 2 342 511 T3

Preparación 17

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-2,2,2-trifluoroetanoamina

5 Etapa 1

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-2,2,2-trifluoroacetamida

10 A 2,9 g (15 mmol) de {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina en 7,5 ml de metanol, a temperatura ambiente, se añaden de una vez 2,1 ml (15 mmol/1 eq) de trietilamina, luego 2,3 ml (19 mmol/1,25 eq) de trifluoroacetato de etilo, gota a gota, en 20 min. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se evapora en seco. Se recoge en 100 ml de diclorometano, se lava en 50 ml de ácido clorhídrico 1N, luego con 50 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras filtración y concentración, se recoge el producto deseado.

15 Etapa 2

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-2,2,2-trifluoroetanoamina

20 A 4,07 g (14,0 mmol) del compuesto de la Etapa 1 en 28 ml de THF, a aproximadamente 0°C, se añaden gota a gota, en 10 min, 21 ml (21 mmol/1,5 eq) de una solución molar de borano en THF, luego se lleva a reflujo durante 18 horas. Se deja enfriar y se añaden gota a gota 14 ml de una solución de etanol clorhídrico 2,6N, y después se lleva de nuevo a reflujo 2 horas. Se deja enfriar, se filtra el sólido sobre fritado, se enjuaga con éter y se seca al vacío para obtener clorhidrato y, tras tratamiento en medio básico, el producto esperado.

25 Preparación 18

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}prop-2-eno-1-amina

30 A 3,9 g (20 mmol) de {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina en 40 ml de acetona, a temperatura ambiente, se añaden de una vez 4,1 g (30 mmol/1,5 eq) de carbonato de potasio, luego se añaden gota a gota rápidamente 1,9 ml (22 mmol/1,1 eq) de bromuro de alilo. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 60 horas, luego se filtran las sales y se concentra el filtrado. El residuo (4,8 g) se somete a cromatografía sobre 300 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 98/2/0,2) para obtener el producto deseado.

35

Preparación 19

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}ciclopentanoamina

40

En 60 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se mezclan 2,9 g (15 mmol) de {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina y 1,3 ml (15 mmol/1 eq) de ciclopentanona. Se añaden después 4,8 g (22,5 mmol/1,5 eq) de triacetoxiborohidruro de sodio, 0,86 ml (15 mmol/1 eq) de ácido acético, y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierten entonces 90 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico, luego se extrae 2 veces con 120 ml de éter. Se lavan las fases orgánicas juntas en 90 ml de agua, luego 90 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Tras filtración y concentración, se recoge el producto deseado.

50 Preparación 20

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}ciclobutanoamina

55

Se procede como en la Preparación 19, pero utilizando ciclobutanona en lugar de ciclopentanona.

Preparación 21

(7-aminometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-trifluorometilsulfonato

60

Etapa 1

7-cianobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-trifluorometano sulfonato

65

Se vierten a 0°C en 1 hora 2,4 ml de anhídrido triflico (1,2 equivalentes) en una solución de 2 g (13,8 mmol) de 3-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en 40 ml de diclorometano y 3,9 ml (2 equivalentes) de trietilamina. Se deja bajo agitación 3 días a 25°C. Se vierte el medio reactivo en agua, se extrae con diclorometano, se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora para obtener 3,8 g de un aceite. Este residuo se purifica mediante cromatografía.

ES 2 342 511 T3

tografía flash sobre 150 g de sílice; eluyente = 100% de tolueno. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

Etapa 2

(7-aminometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-trifluorometilsulfonato

Se solubilizan 2,7 g (9,74 mmol) del producto de la Etapa 1 en 40 ml de metanol. Se añaden 40 ml de una solución de MeOH-NH₃ (7N) y 1 g de níquel de Raney. Se hidrogena bajo 5 bares de presión a 25°C durante 4 días. Se filtra sobre celita, se evapora en seco el filtrado. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

Preparación 22

(7-aminometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilsulfamato

Etapa 1

7-cianobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilsulfamato

Se mezclan a 25°C 2 g (13,8 mmol) de 3-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en 40 ml de diclorometano, 3,9 g (2 equivalentes) de trietilamina y 1,63 ml (1,1 equivalentes) de cloruro de dimetilsulfamóilo. Se deja bajo agitación 4 días a 25°C. Se vierte el medio reactivo en agua, se extrae con diclorometano, se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora para obtener un aceite. Este residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre 70 g de sílice (eluyente: diclorometano/tolueno: 50/50). Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión (M.K.) = 78-79°C

Etapa 2

(7-aminometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilsulfamato

Se solubilizan 1,8 g (7,1 mmol) del producto de la Etapa 1 en 40 ml de metanol. Se añaden 40 ml de una solución MeOH-NH₃ (7N) y 1 g de níquel de Raney. Se hidrogena bajo 5 bares de presión a 25°C durante 4 días. Se filtra sobre celita, se evapora en seco el filtrado. Se obtiene un aceite que se purifica mediante cromatografía flash sobre 50 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol: 90/10). Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

Preparación 23

(5,6-dihidrociclobuta[4,5]benzo[1,2-b]furan-6-ilmetil)-amina

Se solubilizan 7 g (41,3 mmol) de 5,6-dihidrociclobuta[4,5]benzo[1,2-b]furan-6-carbonitrilo en 490 ml de etanol. Se añaden 70 ml de una solución al 28% de NH₄OH y 1 g de níquel de Raney. Se hidrogena bajo 5 bares de presión a 25°C durante 3 días. Se filtra sobre celita, se evapora en seco el filtrado. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo.

Preparación 24

2-(bromometil)-5l6-dimetoxiindano

Se solubiliza 1 g (4,8 mmol) de (5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol en 20 ml de diclorometano y 1 ml de trietilamina. Se enfría a 0°C y se vierten 0,41 ml (1,1 equivalentes) de cloruro de mesilo. Se agita 1 hora a 25°C. Se hidroliza con 30 g de hielo. Se decanta, se lava con HCl (1N), después con H₂O. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora. Se obtienen 1,2 g de un sólido de color beige, que se disuelve en 30 ml de acetona. Se añaden 0,83 g de LiBr (2 equivalentes) y se agita 12 horas a 25°C. Se evapora la acetona, se recoge el residuo en agua y se extrae con dietil éter. La fase orgánica se decanta, se seca sobre MgSCU, se filtra y se evapora. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

Preparación 25

2-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]etanol

A temperatura ambiente se mezclan, en 10 ml de acetonitrilo, 1,04 g (5 mmol) de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metilmetilamina, 0,44 ml (6 mmol/1,2 eq) de 2-bromoetanol y 2,07 g (15 mmol/3 eq) de carbonato de potasio. Se lleva a reflujo durante toda la noche, luego se lleva a sequedad. Se recoge el residuo

ES 2 342 511 T3

con diclorometano, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio para obtener, después de concentración, el producto buscado.

5 Preparación 26

2-[[[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]etanol

Se obtiene como en la Preparación 25, pero sustituyendo la {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il] metil} metilamina por {[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il] metil} metilamina.

Preparación 27

15 N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]N-metiletano-1,2-diamina

Etapla 1

20 [[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]acetonitrilo

A temperatura ambiente se mezclan, en 16 ml de metil isobutil cetona, 1,04 g (5 mmol) de {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il] metil} metilamina, 0,35 ml (5 mmol/1 eq) de bromoacetonitrilo y 2,16 g (20 mmol/4 eq) de carbonato de sodio. Se lleva a reflujo durante toda la noche, luego se lleva a sequedad. Se recoge el residuo con agua y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio para obtener, después de concentración, el producto esperado.

Etapla 2

30 N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metiletano-1,2-diamina

En 0,21 g (5,4 mmol) de aluminohidruro de litio en suspensión en 5 ml de THF, a temperatura ambiente, se vierte gota a gota una solución de 1,1 g (4,5 mmol) del compuesto de la Etapla 1 en 10 ml de THF, luego se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se enfría a aproximadamente 0°C y después se añaden con precaución sucesivamente 0,14 ml de agua, 0,11 ml de una disolución acuosa al 20% de hidróxido sódico y 0,51 ml de agua. Se deja bajo agitación durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se filtran las sales sobre fritado y se enjuaga con THF. Se concentran los filtrados juntos para obtener el producto deseado.

Preparación 28

40 N-[[[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metiletano-1,2-diamina

Se obtiene como en la Preparación 27, pero sustituyendo la {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il] metil} metilamina por {[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il] metil} metilamina.

Preparación 29

50 [(4-metoxi-3-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

Etapla 1

3-(3-bromo-4-metoxi-5-metilfenil)propanonitrilo

55 Se disuelven 62,8 g (358,4 mmol) de 3-(4-metoxi-5-metilfenil)propanonitrilo en 390 ml de ácido acético. Se añaden entonces de una sola vez 58,8 g (716,8 mmol/2 eq) de acetato de sodio, luego gota a gota 20,2 ml (394,2 mmol/1 eq) de bromo y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vierte entonces el medio reactivo en 2 l de agua y se extrae la fase acuosa 3 veces con 500 ml de diclorometano. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas juntas con 500 ml de agua, con 500 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con 500 ml de agua, y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, se recoge el producto esperado.

Etapla 2

65 4-metoxi-3-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

En amiduro de sodio (925 mmol/2,5 eq) en 1.850 ml de amoníaco líquido, se vierten 94 g (370 mmol) del compuesto anterior en solución en 230 ml de éter. Tras 3 horas bajo agitación a reflujo de amoníaco, se bloquea la reacción mediante la adición de 99 g (5 eq) de cloruro de amonio sólido, y se deja evaporar el amoníaco. Se recoge el residuo

ES 2 342 511 T3

con 500 ml de agua y 500 ml de diclorometano, se agita, se separan las fases y se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 500 ml de diclorometano. Se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se somete a cromatografía el residuo (68 g) sobre 800 g de sílice (eluyente: diclorometano/ciclohexano: 50/50) para obtener, tras recristalización en 150 ml de isopropil éter, el producto deseado.

Etapa 3

[(4-metoxi-3-metilbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

A 4,0 g (23,1 mmol) del compuesto anterior en solución en 75 ml de metanol y 75 ml de metanol amoniacal 7N, se añaden 3,3 ml de níquel de Raney. Se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 2 horas. Se filtra entonces sobre celita, se enjuaga con metanol y se concentra para obtener el producto deseado.

Preparación 30

[(3-metoxi-4-metilbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

Etapa 1

5-metoxi-4-metilbenzaldehído

Se mezclan a temperatura ambiente 36,35 g (238,8 mmol) de (3-metoxi-4-metilfenil)metanol y 207,6 g (2,4 mmol/10 eq) de óxido de manganeso en 730 ml de diclorometano. Se mantiene durante toda la noche bajo agitación a temperatura ambiente, luego se filtra sobre celita y se enjuaga con diclorometano. Después de concentración de los filtrados juntos, se obtiene el producto buscado.

Etapa 2

2-bromo-5-metoxi-4-metilbenzaldehído

Se disuelven a temperatura ambiente 35,5 g (238,7 mmol) del compuesto anterior en 290 ml de diclorometano, se añaden de una sola vez 29,4 g (358 mmol/1,5 eq) de acetato de sodio y después se vierte gota a gota una solución de 15 ml (286,4 mmol/1,2 eq) de bromo en 130 ml de diclorometano. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtra el residuo insoluble, se lava el filtrado con una solución 1N de tiosulfato de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, se recristaliza el residuo en 130 ml de heptano para obtener el producto deseado.

Etapa 3

3-(2-bromo-5-metoxi-4-metilfenil)acrilonitrilo

Se disuelven 4,22 g (183,6 mmol/1 eq) de sodio en 180 ml de etanol anhidro y se lleva a 0°C. Se añaden entonces gota a gota 29,7 ml (183,6 mmol/1 eq) de dietoxifosfonoacetronitrilo. Se mantiene bajo agitación a 0°C durante 30 min, se añaden por fracciones 42,05 g (183,6 mmol) del compuesto anterior, luego se deja de nuevo bajo agitación 30 min a 0°C, y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vierte el medio reactivo en 1.800 ml de agua, se deja bajo agitación 30 min, se filtra el sólido, se lava con agua y se seca al vacío para obtener el producto deseado.

Etapa 4

3-(2-bromo-5-metoxi-4-metilfenil)propanonitrilo

Se mezclan a temperatura ambiente 46 g (182,5 mmol) del compuesto anterior y 27,7 g (730 mmol/4 eq) de borohidruro de sodio en 380 ml de isopropanol, y se lleva a reflujo durante 2 días (se añade 1 eq de borohidruro de sodio 1 día después). Entonces se deja enfriar y se concentra. Se recoge el residuo en 630 ml de una mezcla de agua y hielo, se acidifica hasta un pH de 1 mediante la adición con precaución de 90 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae esta fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, se recristaliza el residuo en 100 ml de heptano para obtener el producto deseado.

Etapa 5

3-metoxi-4-metilbicyclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

Se procede como en la Etapa 2 de la Preparación 29 para obtener el producto esperado.

ES 2 342 511 T3

Etapla 6

[(3-metoxi-4-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]amina

Se procede como en la Etapa 3 de la Preparación 29 para obtener el producto esperado.

Ejemplo 1

N-[(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Etapla 1

7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

Se solubilizan a temperatura ambiente 35 g (159,6 mmol) de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzacepin-2-ona en una mezcla de 525 ml de etanol y 175 ml de acetato de etilo. Se añaden entonces 7 g (20% en peso) de paladio/carbono al 10% y se hidrogena a 65°C bajo una presión de 3,5 bares durante 22 horas. Se filtra el catalizador sobre celita, se enjuaga en una mezcla etanol/acetato de etilo y se evapora en seco para obtener el producto deseado.

Etapla 2

Clorhidrato de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina

Se enfrían a 0°C 22,13 g (100 mmol) del producto obtenido en la Etapa 1 en suspensión en 250 ml de THF. Se añaden entonces gota a gota en 15 min 250 ml de borano/THF (1M en THF) y se calienta a 80°C durante 24 horas. Se enfría y se añaden gota a gota 250 ml de etanol y después 150 ml de etanol clorhídrico 2,6N. Se lleva a reflujo durante 40 min, luego se filtra el ligero residuo insoluble y se evapora en seco. El residuo así obtenido se recrystaliza en una mezcla de 150 ml de isopropanol y 20 ml de agua para obtener el producto buscado.

Etapla 3

3-acrilolil-1,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina

Se ponen en solución a temperatura ambiente 70 g (287,2 mmol) del producto obtenido en la Etapa 2 en 1.200 ml de diclorometano y se añaden de una sola vez 100 ml (718 mmol/2,5 eq) de trietilamina. Se lleva a 0°C y se vierte gota a gota una solución de 25,8 ml (315,9 mmol/1,1 eq) de cloruro de acrilolilo en 270 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura a aproximadamente 0°C. Después de 2 horas a 0°C, se mantiene bajo agitación toda la noche a temperatura ambiente. Se lava entonces con 750 ml de agua, 750 ml de ácido clorhídrico 1N y 750 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras filtración y evaporación, se somete a cromatografía el residuo sobre 3,2 kg de sílice (eluyente: diclorometano/etanol: 95/5), y se recrystaliza en isopropanol. Después de filtración sobre fritas y secado al vacío a 50°C, se obtiene el producto deseado.

Etapla 4

N-[(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se ponen en solución, en 5 ml de THF, 1,05 g (4,0 mmol) del producto obtenido en la Etapa 3 y 0,82 g (4,0 mmol) de $\{[(7R,S)\text{-}3,4\text{-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil}\}$ metilamina. Se lleva a reflujo (baño de aceite a 90°C) durante toda la noche, bajo corriente de nitrógeno, para que el disolvente se evapore progresivamente. El residuo obtenido se somete a cromatografía directamente sobre sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5). Tras solubilización en isopropanol, se trata con 1,1 eq de éter clorhídrico y se mantiene bajo agitación hasta precipitación. Después de secado, el sólido obtenido se materializa en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y acetonitrilo (20 ml), para obtener, después de filtración y secado, el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 176-179°C.

Ejemplo 2

N-[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la $\{[(3,4\text{-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil}\}$ metilamina racémica por $\{[(7R)\text{-}3,4\text{-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil}\}$ metilamina.

ES 2 342 511 T3

Punto de fusión (M.K.): 155-158°C.

Poder rotatorio: disolvente: DMSO, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, $\alpha_D = -1,46$.

Ejemplo 3a

N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1)3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina racémica por {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}metilamina.

Punto de fusión (M.K.): 157-160°C

Poder rotatorio: disolvente: DMSO, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, $\alpha_D = +1,6$.

IR (cm⁻¹): 2438 (NH⁺), 1625 (C=O), 1234-1203-1179 (C-O-C), 865-846 (CH-Ar).

Ejemplo 3b

N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1)3)5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, fumarato

Se obtiene el producto esperado mediante salificación de la N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina (1,32 g; 2,82 mmol), obtenida por retorno a la base del clorhidrato obtenido en el Ejemplo 3a, por ácido fumárico.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N
Calculado	63,68	6,90	4,79
Encontrado	63,40	6,88	4,90

Ejemplo 3c

N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, hemipamoato

Se obtiene el producto esperado mediante salificación de la N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina obtenida por retorno a la base del clorhidrato obtenido en el Ejemplo 3a, por ácido pamoico.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N
Calculado	69,77	6,69	4,23
Encontrado	69,38	6,56	3,91

Ejemplo 3d

N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, heminapadisilato

Se obtiene el producto esperado mediante salificación de la N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina obtenida por retorno a la base del clorhidrato obtenido en el Ejemplo 3a, por ácido 1,5-naftalenodisulfónico.

RMN-¹H:

	(aa) $\delta = 10,77$ ppm (1H; bs)	(l,l') $\delta = 3,29$ y $2,77$ ppm (2H; dd)	
5	(a) $\delta = 6,74$ ppm (1H; s)	$J_{ll'} = 13,4$ Hz; $J_{lk} = 4,7$ Hz; $J_{l'k} = 1,9$ Hz	
	(b) $\delta = 6,70$ ppm (1H; s)	(m) $\delta = 2,87$ ppm (2H; m)	
	(c) $\delta = 6,68$ ppm (1H; s)	(n) $\delta = 2,86$ ppm (2H; m)	
10	(d) $\delta = 6,65$ ppm (1H; s)	(o) $\delta = 2,85$ ppm (2H; m)	
	(e) $\delta = 3,874$ ppm (3H; s)	(p) $\delta = 2,81$ ppm (1H; dd)	
	(f) $\delta = 3,871$ ppm (3H; s)	$J_{pp'} = 12,5$ Hz; $J_{pk} = 5,9$ Hz	
15	(g) $\delta = 3,858$ ppm (3H; s)	(p') $\delta = 2,63$ ppm (1H; m)	
	(h) $\delta = 3,851$ ppm (3H; s)	(q) $\delta = 2,65$ ppm (2H; m)	
	(i) $\delta = 3,73$ ppm (2H; m)	(r) $\delta = 2,40$ ppm (3H; s)	
20	(j) $\delta = 3,60$ ppm (2H; m)	(x) $\delta = 2,40$ ppm (1H; d);	$J_{xz} = 8,7$ Hz
	(k) $\delta = 3,59$ ppm (1H; m)	(y) $\delta = 2,40$ ppm (1H; d);	$J_{yz} = 7,2$ Hz
25		(z) $\delta = 2,40$ ppm (1H; dd)	

Ejemplo 4

30 *N*-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

35 Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina racémica por {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina y el THF por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 177-180°C

40 *Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,011 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, $\alpha_D = -4,15$.*

IR (cm⁻¹): 2723 (NH⁺), 1645 (C=O).

Ejemplo 5

45 *N*-[(4,5-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

50 Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina por el producto de la Preparación 1 y el THF por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 199-201°C

55 *IR (cm⁻¹): 1645 (C=O), 3000 a 2400 (NH₂⁺).*

Ejemplo 6

60 *N*-[2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-*N*-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina por [2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etil]metilamina.

65 *Punto de fusión (M.K.): 193-199°C*

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 7

N-[(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-*N*-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina por [(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]metilamina.

Punto de fusión (M.K.): 194-197°C

Ejemplo 8

N-[(2,3-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina por el producto de la Preparación 10.

Punto de fusión (M.K.): 220-222°C

Ejemplo 9

N-[(2,3,4-trimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, hemifumarato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina por el producto de la Preparación 11. Se realiza la salificación en presencia de ácido fumárico.

Punto de fusión (M.K.): 155-157°C

Ejemplo 10

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-*N*-[(5-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 4 la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina por el producto de la Preparación 9 y el THF por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 185-187°C

Ejemplo 11

N-[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene como el producto del Ejemplo 1, pero sustituyendo en la Etapa 1 la 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona por 8-metoxi-1,3-dihidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona y en la Etapa 4 la (3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina racémica por {(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina y el THF por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 171-173°C

IR (cm⁻¹): 1636 (C=O), 3000 a 2400 (NH₂⁺).

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 12

N-[2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Etapa 1

N-bencil-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina

Se procede como en la Etapa 4 del Ejemplo 1, pero sustituyendo la [(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamina por bencilamina.

Punto de fusión (M.K.): 100-102°C

Etapa 2

N-bencil-*N*-[(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina

Se solubilizan en 20 ml de acetonitrilo 1,7 g (4,6 mmol) del producto obtenido en la Etapa 1 y 1,25 g (1 equivalente) del producto de la Preparación 24. Se añaden 5,1 g (8 equivalentes) de K₂CO₃ y se calienta a reflujo durante 24 horas. Se enfría, se filtra y se evapora el filtrado. Se obtiene un residuo que se purifica mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂/etanol: 95/5) para obtener el producto esperado en forma de un aceite.

Etapa 3

N-[2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se solubilizan 2,3 g (4,1 mmol) del producto obtenido en la Etapa 2 en 46 ml de etanol. Se añaden 230 mg de Pd/C al 5% y se hidrogena bajo presión de 1 bar y a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra sobre celita, se enjuaga con etanol y se evapora en seco el filtrado. Se obtienen 1,95 g de un residuo que se solubiliza en 15 ml de etanol. Se añaden 2,5 ml de una solución de Et₂O-HCl (2M). Se cristaliza un producto que se filtra y se seca. Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión (M.K.): 198-204°C

Ejemplo 13

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-*N*-[(2-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se mezclan a temperatura ambiente 0,93 g (3,6 mmol/1 eq) del producto de la Etapa 3 del Ejemplo 1, 0,58 g (3,6 mmol) del producto de la Preparación 2 y 0,11 g (0,18 mmol/0,05 eq) de triflato de iterbio en 10 ml de tolueno. Se calienta a 100°C hasta el final de la reacción (estimada por C.C.M.) y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se somete a cromatografía directamente sobre sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5) para obtener el producto esperado en forma de base. Tras solubilización en 10 ml de acetonitrilo, se trata con 0,56 ml (1,1 eq) de etanol clorhídrico 3,5N para obtener, después de filtración y secado, el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 202-204°C

IR (cm⁻¹): 1641 (C=O), 3000 a 2500 (NH₂⁺).

Ejemplo 14

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-*N*-[(3-etoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el de la Preparación 5.

Punto de fusión (M.K.): 221-225°C

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 15

N-[(3-tert-butoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-il)-metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, hemifumarato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el de la Preparación 6 y utilizando como agente de salificación ácido fumárico en lugar de ácido clorhídrico.

Punto de fusión (M.K.): 189-191°C

Ejemplo 16

N-(5,6-dihidrociclobuta[f][1,3]benzodioxol-5-ilmetil)-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el de la Preparación 7.

Punto de fusión (M.K.): 180-184°C

Ejemplo 17

N-(5,6-dihidrociclobuta[f][1,3]benzodioxol-5-ilmetil)-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por (5,6-dihidrociclobuta[4,5]-benzo[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)amina.

Punto de fusión (M.K.): 201-207°C

Ejemplo 18

N-[2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el de la Preparación 8.

Punto de fusión (M.K.): 186-189°C

Ejemplo 19

7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-trifluorometanosulfonato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el de la Preparación 21.

Punto de fusión (M.K.): 162-168°C

Ejemplo 20

7-([3-(7,8-Dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilsulfamato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el de la Preparación 22.

Punto de fusión (M.K.): 228-235°C

Ejemplo 21

N-(5,6-dihidrociclobuta[f][1]benzofuran-6-ilmetil)-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el de la Preparación 23.

Punto de fusión (M.K.): 245-255°C

Ejemplo 22

N-(ciclopropilmetil)-*N*-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 12 y el tolueno por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 88-92°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -13,25.

IR (cm⁻¹): 1632 (C=O), 3420 (H₂O), 3000 a 2200 (NH⁺).

Ejemplo 23

N-alil-*N*-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 18 y el tolueno por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 74-80°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -4,6.

IR (cm⁻¹): 1631 (C=O), 3400 (H₂O), 3000 a 2000 (NH⁺).

Ejemplo 24

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-*N*-etil-3-oxopropano-1-amina, hemifumarato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 13 y el tolueno por dioxano. La salificación se realiza con ácido fumárico.

Punto de fusión (M.K.): 71-73°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -6,67.

IR (cm⁻¹): 2200 a 2700 (NH⁺/OH), 1701-1631 (C=O), 1276-1203 (C-O-C).

Ejemplo 25

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 17 y el tolueno por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 68-70°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -8,04.

IR (cm⁻¹): 1633 (C=O), 2800 a 1900 (-NH⁺), 1107 a 1206 (-CF₃).

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 26

N-bencil-*N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, fumarato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 14 y el tolueno por dioxano. La salificación se realiza con ácido fumárico.

Punto de fusión (M.K.): 146-148°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,011 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = +2,07.

IR (cm⁻¹): 1708 y 1646 (C=O), 3000 a 2500 (-OH).

Ejemplo 27

N-ciclopentil-*N*-{[(7*S*)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, fumarato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 19 y el tolueno por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 79-82°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -10,54.

IR (cm⁻¹): 1701 y 1635 (C=O), 3000 a 2500 (-OH).

Ejemplo 28

N-(ciclopentilmetil)-*N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 15 y el tolueno por dioxano.

Punto de fusión (M.K.): 87-90°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,008 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -19,07.

IR (cm⁻¹): 2454 (-NH⁺), 1633 (C=O), 1279-1205 (C-O-C).

Ejemplo 29

N-(ciclobutilmetil)-*N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, fumarato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Preparación 2 por el producto de la Preparación 16 y el tolueno por dioxano. La salificación se realiza en presencia de ácido fumárico.

Punto de fusión (M.K.): 68-71°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -12,04.

IR (cm⁻¹): 1703 y 1634 (C=O), 1279-1072 (C-O-C).

Ejemplo 30

N-ciclobutil-*N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

En 7 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se mezclan 1 g (2,2 mmol) de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina (obtenido por retorno a la base libre del compuesto del Ejemplo 4) y 0,17 ml (2,2 mmol/1 eq) de ciclobutanona. Se

ES 2 342 511 T3

añaden después 0,7 g (3,3 mmol/1,5 eq) de triacetoxiborohidruro de sodio, 0,13 ml (2,2 mmol/1 eq) de ácido acético, y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Estando la reacción incompleta, se añaden 0,08 ml (0,5 eq) de ciclobutanona y 350 mg (0,75 eq) de triacetoxiborohidruro de sodio, y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h 45 min más. Se añaden entonces 10 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae 2 veces con 15 ml de éter. Se lavan las fases orgánicas juntas con 10 ml de agua, luego con 10 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración y concentración, el residuo (1 g) se somete a cromatografía en una columna de 50 de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 98/2/0,2) para obtener el producto deseado en forma de base. Esta última se solubiliza en 9 ml de acetato de etilo y 12 ml de éter y se salifica con 0,63 ml de éter clorhídrico 2N para obtener el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 93-95°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -5,63.

IR (cm⁻¹): 2424 (-NH⁺), 1633 (C=O), 1205-1107 (C-O-C).

Ejemplo 31

N-{[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-N-metil-3-(6,7,8-trimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Etapa 3 del Ejemplo 1 por 3-acrilolil-6,7,8-trimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina, el producto de la Preparación 2 por {[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil} metilamina y el tolueno por THF.

Punto de fusión (M.K.): 83-86°C

Ejemplo 32

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-N-metil-3-(6,7,8-trimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Etapa 3 del Ejemplo 1 por 3-acrilolil-6,7,8-trimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina, el producto de la Preparación 2 por {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil} metilamina y el tolueno por THF.

Punto de fusión (M.K.): 83-87°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -3,00.

IR (cm⁻¹): 1633 (C=O), 3100 a 2000 (-NH⁺), 3600 a 3100 (-OH).

Ejemplo 33

N-{[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Etapa 3 del Ejemplo 1 por 3-acrilolil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina, el producto de la Preparación 2 por {[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil} metilamina y el tolueno por THF.

Punto de fusión (M.K.): 126-129°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,0126 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = +2,67.

Ejemplo 34

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 13, pero sustituyendo el producto de la Etapa 3 del Ejemplo 1 por 3-acrilolil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina, el producto de la Preparación 2 por {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil} metilamina y el tolueno por THF.

ES 2 342 511 T3

Punto de fusión (M.K.): 127-129°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -2,7.

5 *IR (cm⁻¹): 1629 (C=O), 3000 a 1800 (-NH⁺), 3500 (-OH) (débil).*

Ejemplo 35

10 7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol, clorhidrato

15 Se ponen en solución en 19 g de PEG 300, 10 g (38,3 mmol/0,95 eq) del producto de la Etapa 3 del Ejemplo 1, 6 g (40,2 mmol) del producto de la Preparación 3 y 42 mg (0,2 mmol/0,05 eq) de tricloruro de rutenio. Se calienta a 40°C durante 4 horas. Se recoge el medio reactivo en 600 ml de diclorometano y se lava 2 veces con 500 ml y 2 veces con 800 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, el residuo se somete a cromatografía sobre 500 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5) para obtener el producto esperado en forma de base. Se materializa 1 g de la base pura en 9 ml de etanol, se salifica en 1,1 eq de éter clorhídrico 2N en 9 ml de acetonitrilo y luego se recristaliza en una mezcla de etanol (27 ml) y agua (4 ml) para obtener, tras filtración y secado, el producto esperado en forma de clorhidrato.

20 *Punto de fusión (M.K.): 212-215°C*

IR (cm⁻¹): 1633 (C=O), 3400 a 2400 (-NH₂⁺/OH).

25 Ejemplo 36

30 8-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 35, pero sustituyendo el producto de la Preparación 3 por el de la Preparación 4.

35 *Punto de fusión (M.K.): 193-195°C*

IR (cm⁻¹): 1627 (C=O), 3700 a 2200 (-NH₂⁺/OH).

Ejemplo 37

40 N-([biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil)-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

45 Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 35, pero sustituyendo el producto de la Preparación 3 por (biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilmetil)amina.

Punto de fusión (M.K.): 189-193°C

50 Ejemplo 38

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-([4-metoxi-3-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

55 Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 35, pero sustituyendo el producto de la Preparación 3 por el de la Preparación 29.

Punto de fusión (M.K.): 166-168°C

60 Ejemplo 39

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-([3-metoxi-4-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil)-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

65 Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 35, pero sustituyendo el producto de la Preparación 3 por el de la Preparación 30.

Punto de fusión (M.K.): 211-214°C

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 40

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-4-oxobutano-1-amina, clorhidrato

Etapa 1

4-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-4-oxobutan-1-ol

A 6,0 g (29 mmol) de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina en 30 ml de THF, a 0°C, se añaden gota a gota, en 15 min, 11,6 ml (29 mmol/1 eq) de una solución de n-butil-litio 2,6M en hexano. Se enfría luego a aproximadamente -78°C y se vierte gota a gota en 10 min una solución de 2,7 ml (34,8 mmol/1,2 eq) de gamma-butirolactona en 15 ml de THF. Se deja bajo agitación 30 min a -78°C, luego se lleva y se mantiene 1 hora a -30°C, se deja volver a la temperatura ambiente y se agita 48 horas a esta temperatura. Se vierte en 75 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego se extrae 2 veces con 120 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con 150 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se recoge en 300 ml de acetato de etilo y se lava 2 veces con 75 ml de una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico. Las fases acuosas ácidas juntas se vuelven a extraer 2 veces en 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se unen, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para obtener el producto deseado.

Etapa 2

4-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-4-oxobutanal

Sobre 2,0 ml (23 mmol/3 eq) de cloruro de oxalilo en 45 ml de diclorometano, a -60°C, se añaden gota a gota 3,3 ml (46 mmol/6 eq) de DMSO. Se lleva a aproximadamente -25°C y se añade gota a gota una solución de 2,25 g (7,7 mmol) del compuesto de la Etapa 1 en 22 ml de diclorometano. Se mantiene 15 min bajo agitación a -25°C, luego se añaden gota a gota 6,5 ml (46 mmol/6 eq) de trietilamina y se deja volver suavemente a temperatura ambiente. Se añaden entonces 75 ml de diclorometano y 75 ml de agua, se agita, se separan las fases y se lava la fase orgánica sucesivamente con 75 ml de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico, 75 ml de agua, 75 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico y 75 ml de agua. Tras secado sobre sulfato de magnesio y concentración, se recoge el producto deseado.

Etapa 3

N-{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-4-oxobutano-1-amina, clorhidrato

En 90 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se mezclan 2,53 g (12,2 mmol) de {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}metilamina y 3,95 g (12,2 mmol/1 eq) del compuesto de la Etapa 2. Se añaden después 3,88 g (18,3 mmol/1,5 eq) de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añaden entonces 60 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae 2 veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con 100 ml de agua, luego con 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración y concentración, el residuo se somete a cromatografía sobre 300 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 97/3/0,3) para obtener el producto deseado en forma de base. Ésta se solubiliza en 13 ml de isopropanol, se salifica con 0,67 ml de etanol clorhídrico 4,8N y se recristaliza en 25 ml de acetato de etilo para obtener el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 132-136°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,012 g/cm³, T = 20°C, L = 578 nm, α_D = +4,28.

IR (cm⁻¹): 3500 (OH), 2441 (NH⁺), 1610 (C=O), 1278-1234-1204 (C-O-C), 865-845 (CH-Ar).

Ejemplo 41

N-{[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-4-oxobutano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 40 pero sustituyendo en la Etapa 3 la {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}metilamina por {[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}metilamina (2 equivalentes).

Punto de fusión (M.K.): 106-137°C

Ejemplo 42

N-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-4-oxobutano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 40 pero sustituyendo en la Etapa 3 la {[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}metilamina por {[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}amina.

Punto de fusión (M.K.): 169-171°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,009 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -0,9.

IR (cm⁻¹): 2719 (NH₂⁺), 1630 (C=O), 1276-1202-1177 (C-O-C), 862-832-781 (CH-Ar).

Ejemplo 43

7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino)metil}biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol

En 145 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, se mezclan 3,2 g (7,8 mmol) del producto del Ejemplo 35, 6,4 ml (78 mmol/10 eq) de una solución acuosa al 37% de formaldehído y 0,98 g (15,6 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se mantiene 1 h 40 min bajo agitación a temperatura ambiente y se evapora en seco. Se recoge el residuo en 250 ml de agua y se extrae la fase acuosa 2 veces con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, concentración y cromatografía sobre 200 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5), se obtiene el producto esperado en forma de base. Mediante salificación con éter clorhídrico de la base en solución en acetonitrilo, se obtiene el clorhidrato del producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 167-170°C

IR (cm⁻¹): 3600 a 2000 (OH/NH⁺), 1616 (C=O).

Ejemplo 44

7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino)metil}biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-metilcarbamato, clorhidrato

A 0,7 g (1,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 43 en 30 ml de tolueno, a temperatura ambiente, en autoclave, se añaden 0,2 ml (3,3 mmol/2 eq) de isocianato de metilo y se calienta a 90°C durante 48 horas. Después de concentración, el residuo se somete a cromatografía en 130 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5) para obtener el producto esperado en forma de base. Esta última se solubiliza en 6 ml de etanol y se trata con 0,5 ml de etanol clorhídrico 3N para obtener el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 185-188°C

Ejemplo 45

8-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino)metil}biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 36.

Punto de fusión (M.K.): 201-205°C

IR (cm⁻¹): 3071 (OH), 2672 (NH⁺), 1634 (C=O), 1250-1228-1196 (C-O-C), 885-749-741 (CH-Ar).

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 46

8-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-metilcarbamato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el compuesto del Ejemplo 44, pero utilizando el compuesto del Ejemplo 45 en lugar del compuesto del Ejemplo 43.

Punto de fusión (M.K.): 107-110°C

Ejemplo 47

7-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilcarbamato, clorhidrato

A temperatura ambiente, a 0,7 g (1,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 43 en 5 ml de piridina, se añaden de una sola vez 0,3 ml (2,06 mmol/1,25 eq) de trietilamina y después, gota a gota, 0,2 ml (2,06 mmol/1,25 eq) de cloruro de dimetilcarbamoilo. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentra. Se somete a cromatografía el residuo en 130 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5) para obtener el producto esperado en forma de base. Se solubiliza en 7 ml de etanol y se trata con 0,5 ml de etanol clorhídrico 3N, para obtener el clorhidrato.

Punto de fusión (M.K.): 176-180°C

Ejemplo 48

Enantiómero (-) de 7-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilcarbamato, clorhidrato

1,9 g del compuesto del Ejemplo 47 es separado por cromatografía de fase quiral, fase móvil: MeOH/DEA: 1000/1. El primer producto eluido corresponde al producto esperado, que se salifica con etanol clorhídrico 3N.

Punto de fusión (M.K.): 132-137°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,012 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -6,72.

Ejemplo 49

Enantiómero (+) de 7-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilcarbamato, clorhidrato

El segundo producto eluido en el Ejemplo 48 corresponde al producto esperado, que se salifica en las mismas condiciones que el producto del Ejemplo 48.

Punto de fusión (M.K.): 164-167°C

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = +7,15.

Ejemplo 50

8-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilcarbamato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el compuesto del Ejemplo 47 pero utilizando el compuesto del Ejemplo 45 en lugar del compuesto del Ejemplo 43.

Punto de fusión (M.K.): 108-112°C

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 51

7- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{(metil)amino}]\text{metil}\}$ biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-etilcarbonato, clorhidrato

A 0,95 g (2,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 43 en 20 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se añaden de una sola vez 0,33 ml (2,35 mmol/1,05 eq) de trietilamina. Se lleva a aproximadamente 0°C y se vierten gota a gota 0,23 ml (2,46 mmol/1,1 eq) de cloroformiato de etilo. Se agita a 0°C durante 1 h 30 min, y se deja subir a temperatura ambiente. Se lava la fase orgánica 2 veces en 20 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, se somete a cromatografía el residuo (0,96 g) en 130 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5) para obtener el producto esperado en forma de base, que se solubiliza en 9 ml de etanol y se trata con 0,65 ml de etanol clorhídrico 3N, para obtener el clorhidrato.

Punto de fusión (M.K.): 149-152°C

Ejemplo 52

8- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}]\text{metil}\}$ biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-metilcarbamato, clorhidrato

Etapa 1

$[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{-(4-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]carbamato de tert-butilo}$

En 20 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se mezclan 1,93 g (4,7 mmol) del producto del Ejemplo 36 y 1,03 g (4,7 mmol/1 eq) de dicarbonato de di-tert-butilo. Después de 2 horas bajo agitación a temperatura ambiente, se añaden 50 ml de diclorometano, se lava 2 veces con 40 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, se recoge el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 150-154°C.

Etapa 2

8- $\{(\text{tert-butoxicarbonil-}[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}]\text{metil}\}$ biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-metilcarbamato

Se procede como en el Ejemplo 44 pero sustituyendo el producto del Ejemplo 43 por el producto de la Etapa 1 que figura más arriba.

Etapa 3

8- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}]\text{metil}\}$ biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-metilcarbamato, clorhidrato

A 0,48 g (0,84 mmol) del compuesto de la Etapa 2 mencionada anteriormente en solución en 8 ml de acetato de etilo, se añaden 2,8 ml (8,4 mmol/10 eq) de acetato de etilo clorhídrico 3N. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtra el sólido formado, se enjuaga con acetato de etilo y se seca al vacío para obtener el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 150-154°C

Ejemplo 53

8- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}]\text{metil}\}$ biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilcarbamato, clorhidrato

Etapa 1

8- $\{(\text{tert-butoxicarbonil-}[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{-amino}]\text{metil}\}$ biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-dimetilcarbamato

Se procede según el modo operativo del compuesto del Ejemplo 47 pero sustituyendo el producto del Ejemplo 43 por el producto de la Etapa 1 del Ejemplo 52.

ES 2 342 511 T3

Etapla 2

8- $\{[[3-(7,8\text{-dimetoxi-}1,2,4,5\text{-tetrahidro-}3H\text{-}3\text{-benzacepin-}3\text{-il})\text{-}3\text{-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{-octa-}1,3,5\text{-trien-}3\text{-il-dimetilcarbamato, clorhidrato}$

5

A 0,93 g (1,6 mmol) del compuesto de la Etapa 1 en solución en 9 ml de etanol, se añaden 2,4 ml (7,2 mmol/4,5 eq) de etanol clorhídrico 3N. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtra el sólido formado y se seca al vacío para obtener el producto esperado.

10 *Punto de fusión (M.K.): 220-222°C.*

Ejemplo 54

15 7- $\{[[3-(7,8\text{-dimetoxi-}1,2,4,5\text{-tetrahidro-}3H\text{-}3\text{-benzacepin-}3\text{-il})\text{-}3\text{-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{-octa-}1,3,5\text{-trien-}3\text{-il-dimetilcarbamato, clorhidrato}$

Etapla 1

20 7- $\{((\text{tert-butoxicarbonil}-[3-(7,8\text{-dimetoxi-}1,2,4,5\text{-tetrahidro-}3H\text{-}3\text{-benzacepin-}3\text{-il})\text{-}3\text{-oxopropil}]\text{amino})\text{metil})\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{-octa-}1,3,5\text{-trien-}3\text{-il-dimetilcarbamato}$

25 Se solubilizan 3,6 g (8,8 mmol) de tert-butil-[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[(3-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]carbamato en 50 ml de diclorometano. Se añaden, a 0°C, 2,1 g (1,1 equivalentes) de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo. Se agita 3 días a 25°C. Se vierte en agua, se extrae con diclorometano, se decanta, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. Se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía flash sobre 70 g de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/etanol: 98/2 a 90/10) para obtener el producto esperado.

30 Etapla 2

7- $\{[[3-(7,8\text{-dimetoxi-}1,2,4,5\text{-tetrahidro-}3H\text{-}3\text{-benzacepin-}3\text{-il})\text{-}3\text{-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{-octa-}1,3,5\text{-trien-}3\text{-il-dimetilcarbamato, clorhidrato}$

35 Se solubilizan 0,8 g (1,37 mmol) del producto obtenido en la Etapa 1 en 4 ml de etanol y se añaden 2 ml de una solución 3,2N de etanol-HCl. Se calienta a 60°C durante 2 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita 2 horas. Se filtra un sólido que se recrystaliza con 6 ml de etanol a reflujo. Se deja cristalizar a 25°C, se filtra y se seca. Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco.

40 *Punto de fusión (M.K.): 217-230°C.*

Ejemplo 55

45 7- $\{[[3-(7,8\text{-dimetoxi-}1,2,4,5\text{-tetrahidro-}3H\text{-}3\text{-benzacepin-}3\text{-il})\text{-}3\text{-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{-octa-}1,3,5\text{-trien-}3\text{-il-4-morfolincarboxilato, clorhidrato}$

Se procede según el modo operativo del compuesto del Ejemplo 54, pero sustituyendo en la Etapa 1 el cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo por cloruro de morfolinil-4-carbonilo.

50

Punto de fusión (M.K.): 217-220°C.

Ejemplo 56

55

7- $\{[[3-(7,8\text{-dimetoxi-}1,2,4,5\text{-tetrahidro-}3H\text{-}3\text{-benzacepin-}3\text{-il})\text{-}3\text{-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{-octa-}1,3,5\text{-trien-}3\text{-il-dietilcarbamato, clorhidrato}$

60 Se procede según el modo operativo del compuesto del Ejemplo 54, pero sustituyendo en la Etapa 1 el cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo por cloruro de N,N-dietilcarbamoilo.

Punto de fusión (M.K.): 197-200°C.

65

Ejemplo 57

7- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-3-il-1-pirrolidincarbonato, clorhidrato}$

Se procede según el modo operativo del compuesto del Ejemplo 54, pero sustituyendo en la Etapa 1 el cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo por cloruro de pirrolidinil-1-carbonilo.

Punto de fusión (M.K.): 220-222°C.

Ejemplo 58

8- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-3-il-etilcarbonato, clorhidrato}$

Etapa 1

8- $\{((\text{tert-butoxicarbonil}-[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino})\text{metil})\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-3-il-etilcarbonato}$

Se obtiene como para la síntesis del Ejemplo 51, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 43 por el [3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[(4-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-carbamato de tert-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 52.

Etapa 2

8- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-3-il-etilcarbonato, clorhidrato}$

A 2,55 g (4,4 mmol) del compuesto de la Etapa 1 en solución en 50 ml de acetato de etilo, se añaden 14,5 ml (44 mmol/10 eq) de acetato de etilo clorhídrico 3N. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 días, luego se filtra el sólido formado, se enjuaga con acetato de etilo y se seca al vacío, para obtener 2,15 g de un residuo que se purifica sobre sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5). Después de salificación con etanol clorhídrico en etanol, se obtiene el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 164-167°C.

Ejemplo 59

7- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-3-il-etilcarbonato, clorhidrato}$

Se obtiene como el producto del Ejemplo 58 pero sustituyendo en la Etapa 1 el producto de la Etapa 1 del Ejemplo 52 por [3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[3-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]carbamato de tert-butilo.

Punto de fusión (M.K.): 208-212°C.

Ejemplo 60

8- $\{[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino}\}\text{metil}\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-3-il-acetato, clorhidrato}$

Etapa 1

8- $\{((\text{tert-butoxicarbonil}-[3-(7,8\text{-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il})\text{-3-oxopropil}]\text{amino})\text{metil})\}\text{biciclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-3-il-acetato}$

A 3,25 g (6,4 mmol) de [3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[4-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-carbamato de tert-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 52 en 20 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se añaden de una sola vez 0,33 ml (6,7 mmol/1,05 eq) de trietilamina. Se lleva a aproximadamente 0°C y se vierten gota a gota 0,45 ml (6,4 mmol/1 eq) de cloruro de acetilo. Se agita a 0°C durante 1 hora y se deja subir a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava 2 veces con 20 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, se somete a cromatografía el residuo sobre 200 g de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo: 97/3) para obtener el producto buscado.

ES 2 342 511 T3

Etapla 2

8-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-3-il-acetato, clorhidrato

A 2,2 g (4,0 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1 en solución en 45 ml de acetato de etilo, se añaden 13,5 ml (40 mmol/10 eq) de acetato de etilo clorhídrico 3N. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 días, se vierte el medio reactivo en 300 ml de éter, se filtra el sólido formado, se enjuaga con éter y se seca al vacío para obtener un residuo, que se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5). Tras salificación con etanol clorhídrico en etanol, se obtiene el producto esperado en forma de clorhidrato.

Punto de fusión (M.K.): 176-179°C.

Ejemplo 61

7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-carboxilato (compuesto cis)

Etapla 1

7-((tert-butoxicarbonil-[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-(1H)-carboxilato

En 210 ml de THF, se disuelven 1,5 g (2,94 mmol) de [3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[3-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]carbamato de tert-butilo, 4,1 ml de trietilamina y 2,37 g (11,74 mmol) de 5-nitrofenil-cloridocarbonato. Se agita 1 hora a temperatura ambiente y se añaden 0,65 g (5,87 mmol) de octahidropenta[c]pirrol y 2,9 ml de trietilamina. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añaden de nuevo 0,65 g de octahidropenta[c]pirrol y se deja a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluye el medio reactivo en 700 ml de acetato de etilo, se lava con agua, se decanta, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se somete el residuo a cromatografía sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂/etanol/NH₄OH: 99/1/0,1) para obtener el producto esperado.

Etapla 2

7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-hexahidrociclopenta-[c]pirrol-2(1H)-carboxilato (compuesto cis)

Se disuelve el producto obtenido en la Etapa 1 en 10 volúmenes de etanol y 10 volúmenes de una solución 3N de HCl etanólico. Se deja bajo agitación 24 horas a temperatura ambiente y se filtra el precipitado obtenido, que corresponde al producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 214-217°C.

Ejemplo 62

7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-4,4-difluor-1-piperidincarboxilato

Se obtiene como en el Ejemplo 61 pero utilizando en la Etapa 1 4,4-difluoropiperidina en lugar de octahidropenta [c]pirrol.

Punto de fusión (M.K.): 212-216°C.

Ejemplo 63

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[(3-isopropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-oxopropano-1-amina, hemifumarato

Etapla 1

[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[(3-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]carbamato de tert-butilo

Se solubilizan 3,6 g (8,8 mmol) del producto del Ejemplo 35 en 60 ml de diclorometano. Luego se añaden 2,1 g (1,1 equivalentes) de dicarbonato de di-tert-butilo y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas (hasta el final de la emanación gaseosa). Se evapora el diclorometano, se seca bajo vacío en una bomba de paletas y se obtiene el producto esperado.

Etapa 2

[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[(3-isopropoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-il)metil]carbamato de tert-butilo

Se solubilizan 1,4 g (2,7 mmol) del producto de la Etapa 1 en 15 ml de DMF. Luego se añaden 740 mg (2 equivalentes) de carbonato de potasio, 160 mg (0,18 equivalentes) de carbonato de cesio y 0,54 ml (2 equivalentes) de yoduro de isopropilo. Después se calienta a 40°C durante 24 horas. Se evapora la DMF en un evaporador rotativo. El residuo obtenido se diluye en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. Se obtiene un aceite, que se purifica mediante cromatografía flash sobre 100 g de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo: 80/20) para obtener el producto esperado en forma de un merengue pegajoso.

Etapa 3

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepín-3-il)-N-[(3-isopropoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-il)metil]3-oxopropano-1-amina, hemifumarato

Se solubilizan 1,1 g (1,99 mmol) del producto de la Etapa 2 en 10 ml de etanol. Se añaden 14 ml (18 equivalentes) de una solución de etanol clorhídrico (2,6N). Se agita durante toda una noche a temperatura ambiente. Se cristaliza un producto. Se filtra y se seca para producir 800 mg de producto. Este sólido se solubiliza en agua, se añade NaOH (1N) hasta un pH de 9, se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco, para obtener 650 mg de un aceite. Este último se purifica mediante cromatografía flash sobre 100 g de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/etanol/NH₄OH: 95/5/0,5). Se obtiene el producto esperado en forma de una base, que se pone en solución en 10 ml de etanol. Se añaden 8,1 ml (1 equivalente) de una solución al 2% de ácido fumárico en etanol (M = 0,172). Se agita 30 minutos a temperatura ambiente y se evapora en seco. Se cristaliza el residuo obtenido con acetonitrilo a 25°C. Se filtran los cristales, se obtienen 314 mg de un sólido, que se recristaliza a reflujo con acetonitrilo. Se filtra y se seca el sólido para obtener el producto esperado en forma de cristales blancos.

Punto de fusión (M.K.): 208-211°C.

Ejemplo 64

2-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-(metil)amino]etil-7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato, clorhidrato

Etapa 1

Cloruro de 1,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carbonilo

A 1,2 ml (10 mmol/1 eq) de difosgeno en 20 ml de diclorometano, a aproximadamente 0°C, se añade gota a gota una solución de 3,55 g (20 mmol) de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina en 22 ml de diclorometano, y 4,2 ml (30 mmol/1,5 eq) de trietilamina. Se mantiene durante toda la noche bajo agitación a temperatura ambiente y se concentra. Se recoge el residuo en diclorometano, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio para obtener, después de concentración, el producto buscado.

Etapa 2

2-[[[(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-(metil)amino]etil-7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato

A temperatura ambiente, se desengrasa con pentano 0,23 g (5,7 mmol/1,25 eq) de hidruro de sodio (al 60%) y se añaden 7 ml de THF. Después, se añade gota a gota una solución de 1,14 g (4,5 mmol/1 eq) del compuesto de la Preparación 25 en 7 ml de THF, se mantiene bajo agitación durante 1 hora, se añaden por fracciones 1,02 g (3,8 mmol/0,85 eq) del compuesto de la Etapa 1 mencionada anteriormente, se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vierte el medio reactivo en 50 ml de una disolución acuosa normal de ácido clorhídrico. Se extrae con diclorometano, se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución 1N de hidróxido sódico y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración y concentración, se somete a cromatografía el residuo sobre 150 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 98/2/0,2). La base así obtenida se solubiliza en isopropanol y se salifica con etanol clorhídrico para obtener el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 147-150°C.

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = +7,1.

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 65

2-[[[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-(metil)amino]etil-7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que en el Ejemplo 64, pero utilizando en la Etapa 2 el producto de la Preparación 26 en lugar del producto de la Preparación 25.

Punto de fusión (M.K.): 144-147°C.

Poder rotatorio: disolvente: MeOH, C = 0,01 g/cm³, T = 20°C, L = 589 nm, α_D = -6,94.

Ejemplo 66

N-{2-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-(metil)amino]etil}-7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxamida, metanosulfonato

A temperatura ambiente, a 1,06 g (4,5 mmol) del compuesto de la Preparación 27 en solución en 40 ml de diclorometano, se añaden de una sola vez 2,34 ml (13,4 mmol/3 eq) de diisopropiletilamina, luego por fracciones 1,02 g (3,8 mmol/0,85 eq) del compuesto de la Etapa 1 del Ejemplo 64 y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se lava el medio reactivo con agua y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre 140 g de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5). El producto purificado se salifica con ácido metanosulfónico en acetato de etilo y, tras evaporación, se materializa con éter para obtener el producto esperado.

Punto de fusión (M.K.): 65-85°C.

Ejemplo 67

N-{2-[[[(7R)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-(metil)-amino]etil}-7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxamida, metanosulfonato

Se obtiene de la misma forma que en el Ejemplo 66, pero utilizando el producto de la Preparación 28 en lugar del producto de la Preparación 27.

Punto de fusión (M.K.): 65-85°C.

Ejemplo 68

N-[(2l3-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 8.

Punto de fusión (M.K.): 185-186°C.

Ejemplo 69

N-[(2,3,4-trimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, fumarato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 9. La salificación se realiza con ácido fumárico.

Punto de fusión (M.K.): 158-160°C.

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 70

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[(5-metoxibiciclo-[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 10.

Punto de fusión (M.K.): 130-132°C.

Ejemplo 71

7-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il-dietilcarbamato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 56.

Punto de fusión (M.K.): 175-178°C.

Ejemplo 72

7-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-4-morfolincarboxilato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 55.

Punto de fusión (M.K.): 196-198°C.

Ejemplo 73

7-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-1-pirrolidincarboxilato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 57.

Punto de fusión (M.K.): 174-177°C.

Ejemplo 74

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[[3-metoxi-4-metil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 39.

Punto de fusión (M.K.): 172-175°C.

Ejemplo 75

8-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-etilcarbonato, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 58.

Punto de fusión (M.K.): 156-159°C.

Ejemplo 76

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[[4-metoxi-3-metil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 38.

Punto de fusión (M.K.): 191-193°C.

Ejemplo 77

N-[(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 37.

Punto de fusión (M.K.): 110-113°C.

Ejemplo 78

7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato (compuesto cis)

Se obtiene de la misma forma que el producto del Ejemplo 43, pero sustituyendo el producto del Ejemplo 35 por el del Ejemplo 61.

Punto de fusión (M.K.): 110-113°C.

Ejemplo 79

2-([[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)etanol, clorhidrato

Se mezclan 1 g (2,2 mmol) de (7S)-N-[(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina (obtenida por retorno a la base del compuesto del Ejemplo 4), 0,4 g (3,3 mmol) de 1,4-dioxano-2,5-diol, 0,7 g (3,3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y 8 ml de cloruro de metileno. Tras 45 minutos a temperatura ambiente, se basifica el medio reactivo con 10 ml de hidróxido sódico 1N y se agita durante media hora. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se unen las fases orgánicas, se lavan con agua y después con una disolución saturada de NaCl, y se secan sobre MgSO₄. Después de evaporación del disolvente, se aísla un residuo que se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH: 95/5/0,5) para obtener el derivado esperado, que se transforma en su clorhidrato con una solución 2N de éter clorhídrico.

Punto de fusión (M.K.): 75-79°C.

Ejemplo 80

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[[3-(3-metoxipropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Etapa 1

[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-[3-hidroxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]carbamato de tert-butilo

A 10 g (24,2 mmol) de 7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol, obtenido mediante retorno a la base del compuesto del Ejemplo 35, en suspensión en 120 ml de diclorometano, a temperatura ambiente, se añaden 20 ml de etanol para solubilizar en parte el producto y 6,4 g (29,3 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se añaden 250 ml de diclorometano y se lava 2 veces con 200 ml de agua. Después de secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y después de concentración, se obtiene un residuo que se purifica mediante filtración sobre sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 97/3).

ES 2 342 511 T3

Etapa 2

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[[3-(3-metoxipropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se mezclan a temperatura ambiente 1,33 g (2,6 mmol) del derivado obtenido en la Etapa 1, 43 mg (0,26 mmol) de yoduro de potasio, 1,27 g (3,9 mmol) de carbonato de cesio y 0,40 ml (3,7 mmol) de cloruro de metoxipropilo en 2,6 ml de DMF, y se lleva a 60°C durante 24 horas. Entonces se vierte en 50 ml de agua helada y se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con 30 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre 100 g de alúmina (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 75/25) para obtener un derivado, que se solubiliza en 8 ml de etanol anhidro y se trata a temperatura ambiente con 1,55 ml (5,0 mmol) de etanol clorhídrico 3,7N. Se mantiene luego bajo agitación a temperatura ambiente durante 45 horas. El sólido que se forma se filtra para producir el compuesto buscado en forma de clorhidrato.

Punto de fusión (M.K.): 155-159°C.

Ejemplo 81

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[[3-(3-metoxipropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se mezclan a temperatura ambiente 1,06 g (2,5 mmol) de 7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino)metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol (obtenido por retomo a la base del compuesto del Ejemplo 43), 42 mg (0,25 mmol) de yoduro de potasio, 0,98 g (3,0 mmol) de carbonato de cesio y 0,35 ml (3,25 mmol) de cloruro de metoxipropilo en 2,5 ml de DMF, y se lleva a 50°C durante 3 días. Entonces se vierte en 50 ml de agua helada y se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con 30 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo (1,21 g) se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 95/5) para obtener 1,07 g del compuesto buscado en forma de base. Se solubiliza en 5 ml de acetonitrilo y se trata a temperatura ambiente con 1,2 ml de éter clorhídrico 2N. Se mantiene luego bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido que se forma se filtra para producir 0,91 g del compuesto buscado en forma de clorhidrato.

Punto de fusión (M.K.): 142-147°C.

Ejemplo 82

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[[3-(3-metoxietoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se procede como en el Ejemplo 80, pero utilizando en la Etapa 2 cloruro de metoxietilo en lugar de cloruro de metoxipropilo.

Punto de fusión (M.K.): 159-170°C.

Ejemplo 83

3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-[[3-(3-metoxietoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]-N-metil-3-oxopropano-1-amina, clorhidrato

Se procede como en el Ejemplo 81, pero utilizando cloruro de metoxietilo en lugar de cloruro de metoxipropilo.

Punto de fusión (M.K.): 129-131°C.

Ejemplo 84

2-[[7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il]oxi]-N-metilacetamida, clorhidrato

Etapa 1

[[7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il]oxi]carboxilato de etilo

Se mezclan 6,8 g (13,3 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 80, 2,3 g (16,6 mmol) de carbonato de potasio y 2,21 ml (20,0 mmol) de bromoacetato de etilo en 13,3 ml de DMF. Se mantiene el medio reactivo bajo agitación a temperatura ambiente durante 25 horas, luego se vierte en 250 ml de agua helada y se extrae dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para obtener el compuesto buscado.

Etapa 2

[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]-([3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil)-carbamato de tert-butilo

Se mezclan a temperatura ambiente 2,6 g (4,4 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1 mencionada anteriormente, en solución en 20 ml de etanol, con 20 ml de una solución acuosa al 40% de monometilamina. Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 días y se concentra. Se recoge el residuo sucesivamente en tolueno con etanol, luego en tolueno y se concentra para obtener el producto buscado.

Etapa 3

2-[[7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil]amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il]oxi]-N-metilacetamida, clorhidrato

A temperatura ambiente, se mezclan 2,63 g (4,5 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 2 mencionada anteriormente, en 120 ml de etanol, con 25 ml de etanol clorhídrico 3,7N. Tras 1 día bajo agitación a temperatura ambiente, se filtra el sólido formado, se enjuaga con etanol y con éter y se seca al vacío, para obtener el compuesto deseado en forma de clorhidrato.

Punto de fusión (M.K.): 145-146°C.

Ejemplo 85

2-[[7-([3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino)metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-il]oxi]-N-metilacetamida, clorhidrato

A temperatura ambiente, a 0,83 g (1,72 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 84 en solución en 32 ml de acetonitrilo, se añaden de una sola vez 1,4 ml (17,2 mmol) de una solución acuosa al 37% de formaldehído, 0,22 g (3,44 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Tras agitación durante 45 min a temperatura ambiente, se concentra y se recoge el residuo en 30 ml de agua, se extrae la fase acuosa 2 veces con 30 ml de diclorometano, se unen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentración, el residuo se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco: 95/5/0,5) para obtener el compuesto buscado en forma de base. Esta base se solubiliza en 4 ml de etanol y se trata con 0,3 ml de etanol clorhídrico 3,7N. Después de 1 hora bajo agitación a temperatura ambiente, se filtra el sólido formado, se enjuaga con etanol y se seca al vacío, para obtener el compuesto buscado en forma de clorhidrato.

Punto de fusión (M.K.): 147-153°C.

Estudio farmacológico

Ejemplo 86

Efecto de los compuestos sobre la frecuencia espontánea de la aurícula derecha de rata

Ratas WISTAR macho de 325-375 g se anestesian mediante inyección ip de pentobarbital sódico (30 mg/kg). Se retira rápidamente el corazón y se coloca en una solución fisiológica a 4°C que contiene (en mM): NaCl: 120,3; KCl: 4,8; CaCl₂: 2,5; KH₂PO₄: 1,0; MgSO₄: 1,3; NaHCO₃: 24,2; glucosa: 11,1; Ca-EDTA: 0,016; oxigenada (carbógeno: 95% de O₂ + 5% de CO₂), pH: 7,4. La aurícula derecha (OD) que late espontáneamente se aísla, se coloca en una cubeta con termostato a 35°C que contiene 20 ml de solución fisiológica y se une a un captador de tensión isométrica (modelo

ES 2 342 511 T3

IT-25, EMKA Technologies, París, Francia). La tensión inicial impuesta es de 0,4 g. La frecuencia de los latidos espontáneos se mide con el programa IOX (EMKA Technologies, París, Francia). Se excluyen las preparaciones cuya frecuencia espontánea no está comprendida entre 200 y 300 latidos por minuto.

- 5 Se disuelven los productos a diario a 10^{-2} M. Se conservan las siguientes diluciones en hielo mientras dura el experimento.

Después de 30 minutos de estabilización, el producto a ensayar se añade al medio de forma acumulativa cada 15 minutos (4 concentraciones). Las disminuciones de frecuencia se expresan en porcentaje con respecto a la frecuencia inicial. Se calcula la concentración que reduce en un 30% la frecuencia inicial (IC₃₀) y expresa se en molar (μ M).

Resultados

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Compuesto	IC ₃₀ (μ M)
Ejemplo 3a	1,3
Ejemplo 4	1,4
Ejemplo 7	1,7
Ejemplo 14	1
Ejemplo 22	0,8
Ejemplo 23	1,4
Ejemplo 27	1,2
Ejemplo 28	1,2
Ejemplo 29	0,4
Ejemplo 34	1,3
Ejemplo 44	0,8
Ejemplo 46	0,5
Ejemplo 47	0,6
Ejemplo 48	0,5
Ejemplo 50	0,5
Ejemplo 53	1,8
Ejemplo 54	0,8
Ejemplo 71	1,8
Ejemplo 73	2,4
Ejemplo 74	1,0
Ejemplo 76	1,6
Ejemplo 78	2,0

60 La Tabla anterior demuestra que los compuestos de la invención reducen de manera directa la actividad estimuladora cardíaca.

65

ES 2 342 511 T3

Ejemplo 87

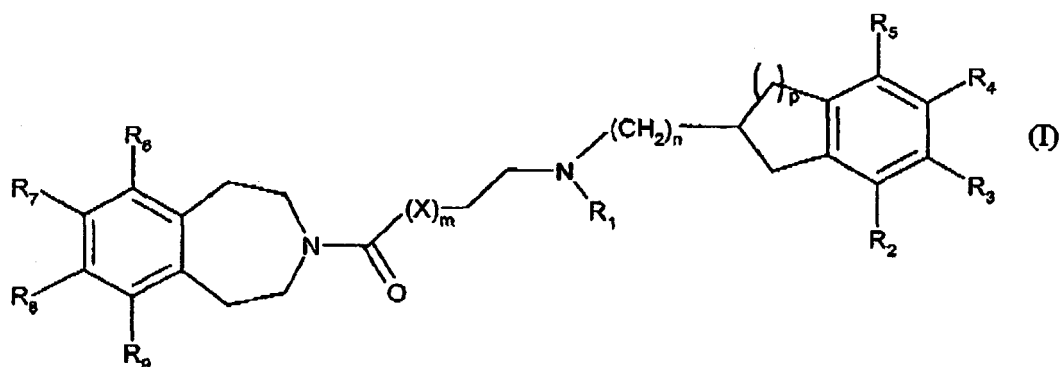
Composición farmacéutica

5 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 10 mg:

	Compuesto de uno de los Ejemplos 1 a 85	10 g
10	Hidroxipropilcelulosa	2 g
	Almidón de trigo	10 g
15	Lactosa	100 g
	Estearato de magnesio	3 g
20	Talco	3 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



donde:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo y alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, siendo el grupo alquilo saturado o insaturado y estando eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, cicloalquilo(C₃-C₇) o con uno o más átomos de halógeno;
- R₂, R₃, R₄ y R₅, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, metilo, -OSO₂R₁₀, -OCOR₁₀, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido con un grupo metoxi, o -(CO)-NR₁₂R'₁₂, o R₂ y R₃, o R₃ y R₄, o R₄ y R₅ forman conjuntamente un grupo -O-(CH₂)_q-O-, -O-CH=CH-O- u -O-CH=CH-,
- R₆, R₇, R₈ y R₉, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, saturado o insaturado, o R₆ y R₇, o R₇ y R₈, o R₈ y R₉ forman conjuntamente un grupo -O-(CH₂)_q-O-,
- R₁₀ representa un grupo seleccionado entre alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, NR₁₁R'₁₁ y alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- R₁₁ y R'₁₁, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁₁ y R'₁₁ forman conjuntamente, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo nitrogenado mono- o bi-cíclico que contiene de 5 a 8 eslabones y que eventualmente presenta otro heteroátomo seleccionado entre O y N, estando eventualmente sustituido dicho heterociclo con uno o más átomos de halógeno,
- R₁₂ y R'₁₂, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- X representa O, NH o CH₂,
- m y p, idénticos o diferentes, representan cada uno 0 ó 1,
- n y q, idénticos o diferentes, representan cada uno 1 ó 2,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, sus isómeros ópticos, cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ representa un grupo cicloalquilo(C₃-C₇) o cicloalquilalquilo en el que la parte cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono y la parte alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificada, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R₂, R₃, R₄ y R₅, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado,

saturado o insaturado, u -OCOR₁₀, donde R₁₀ representa un grupo NR₁₁R'₁₁ tal como se ha definido en la reivindicación 1, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

5 5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R₆, R₇, R₈ y R₉, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

10 6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque m representa 0, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque m representa 1 y X representa CH₂, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

15 8. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque p representa 0, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

20 9. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque p representa 1, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

25 10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, R₂, R₃, R₄ y R₅, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, saturado o insaturado, R₆, R₇, R₈ y R₉, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, saturado o insaturado, m representa 0, n representa 1 y p representa 0, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

30 11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

• N-{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-3-oxopropano-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

35 • N-{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

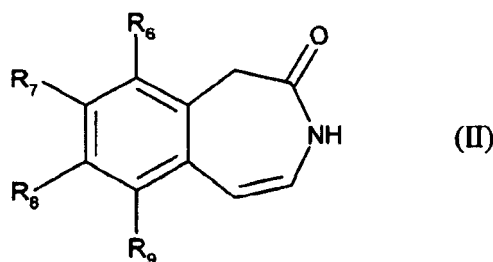
40 • N-[2-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropano-1-amina, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

45 • N-{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metil-4-oxobutano-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

• N-{[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-4-oxobutano-1-amina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable;

50 • Dimetilcarbamato de 7-[[[3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-3-oxopropil](metil)amino]metil]biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ilo, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

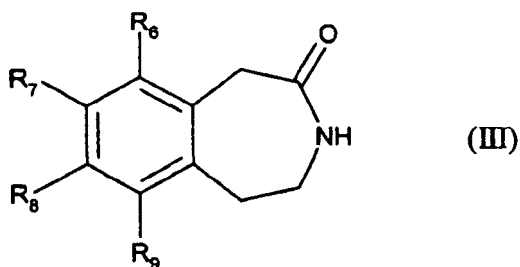
55 12. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, a partir de un compuesto de fórmula (II):



ES 2 342 511 T3

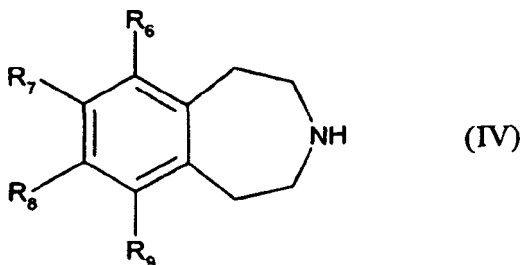
donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido en la reivindicación 1,

el cual se somete a una reacción de hidrogenación, para conducir al compuesto de fórmula (III):



donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido en la reivindicación 1,

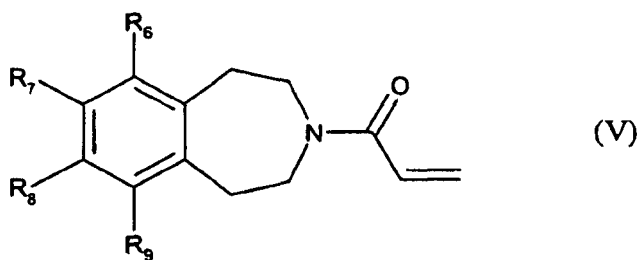
el cual se reduce para obtener el compuesto de fórmula (IV):



donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido en la reivindicación 1,

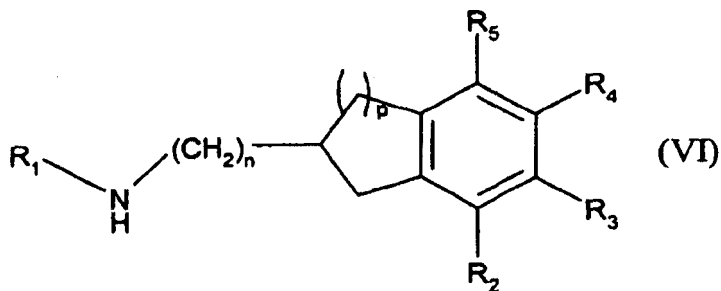
el cual se somete a reacción:

- cuando se desea acceder a los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa cero, con cloruro de acrilóilo, para obtener el compuesto de fórmula (V):



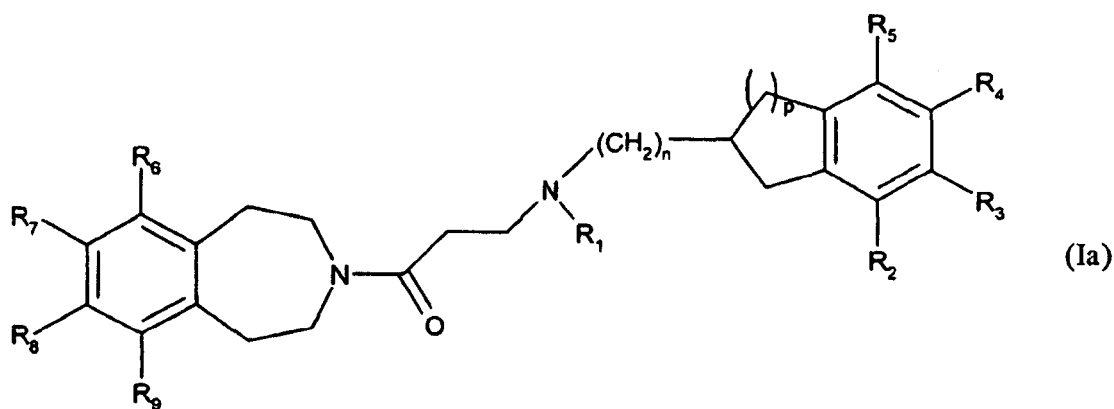
donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido en la reivindicación 1,

que se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula (VI):



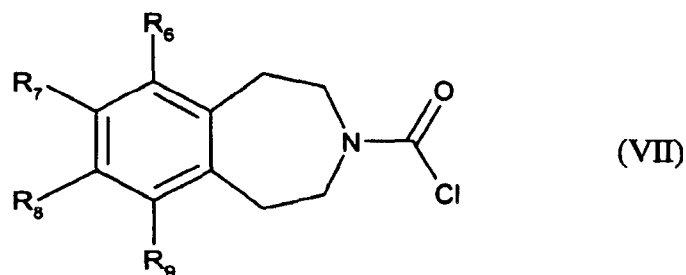
donde n, p, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se han definido en la reivindicación 1,

para obtener los compuestos de fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa cero:



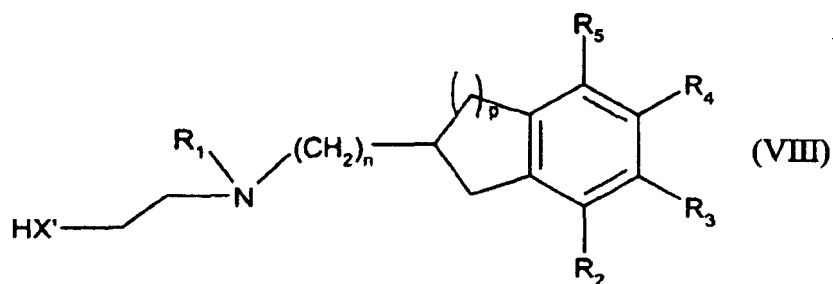
donde n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1,

- o bien, cuando se desea acceder a los compuestos de fórmula (I) donde (X)_m representa O o NH, con difosgeno, para obtener el compuesto de fórmula (VII):



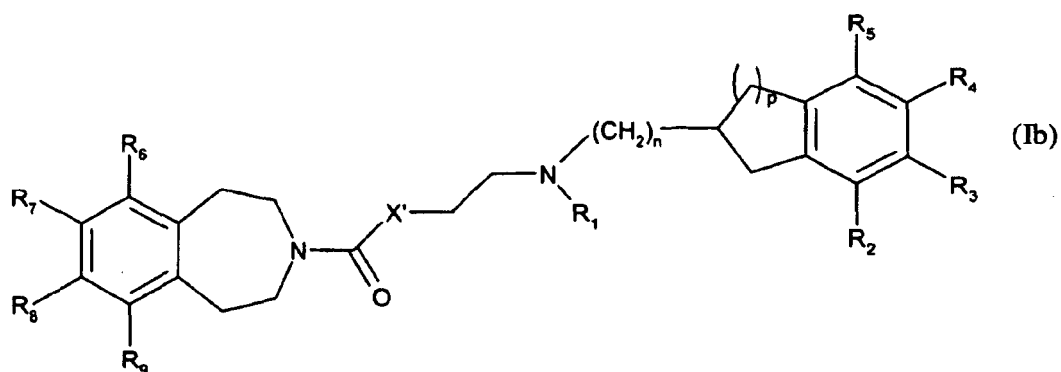
donde R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1,

que se somete a reacción con un compuesto de fórmula (VIII):



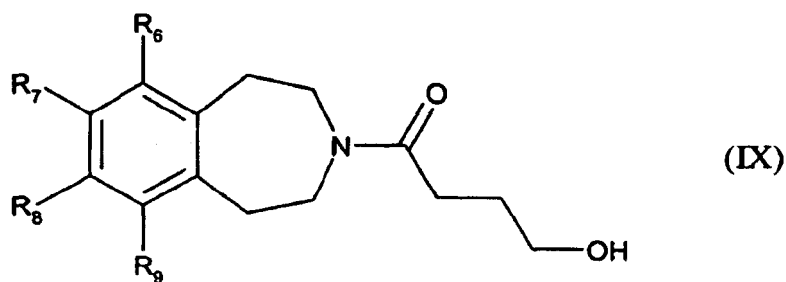
donde n, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se han definido en la reivindicación 1 y X' representa O o NH,

para obtener los compuestos de fórmula (Ib), caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa 1 y X representa O o NH:

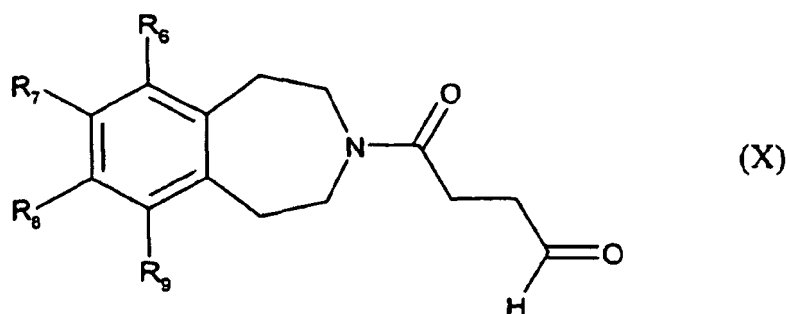


donde n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1 y X' representa O o NH,

- o bien, cuando se desea acceder a los compuestos de fórmula (I) para los cuales (X)_m representa CH₂, con gamma-butirolactona, para obtener el compuesto de fórmula (IX):

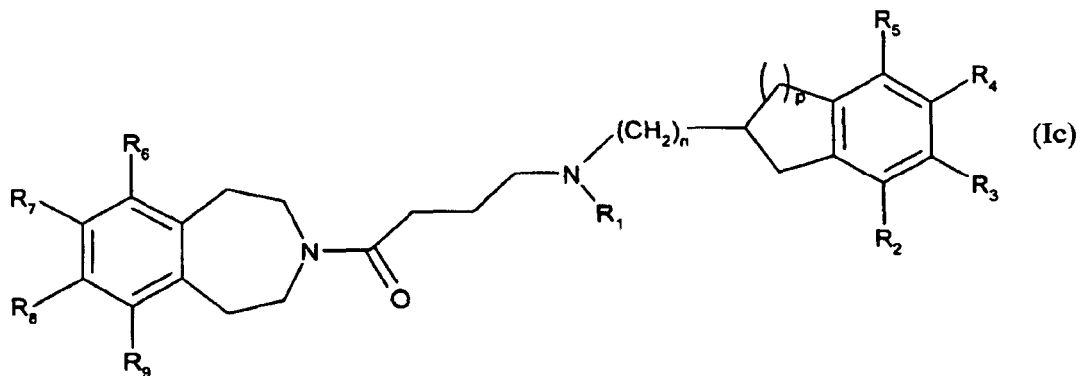


en la que R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1, el cual se oxida en el compuesto de fórmula (X):



donde R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1,

el cual se somete a reacción con un compuesto de fórmula (VI), para obtener los compuestos de fórmula (Ic), caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales m representa 1 y X representa CH₂:



donde n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido en la reivindicación 1.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento o la prevención de patologías en las que una aceleración de la frecuencia cardíaca desempeña un papel desencadenante o agravante.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento o la prevención de cardiopatías isquémicas, insuficiencias cardíacas tanto sistólicas como diastólicas, en sus formas crónica o aguda; trastornos del ritmo ventriculares o supraventriculares, o patologías que constituyen un factor de riesgo vascular.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento o la prevención del angor estable, angor inestable, síndromes de amenaza, infarto del miocardio, o post-infarto.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial, la diabetes o la hipercolesterolemia.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento curativo o preventivo de dolores, vejiga hiperactiva o sensación de sequedad ocular.